ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana

RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2026

Documenti
ARS Toscana

ottobre
2026

131

Rapporto sui farmaci in Toscana 2026

Per citare la versione on-line di questo volume:
AA.VV. Rapporto sui famaci in Toscana 2026, Gini R, Girardi A (a cura di), Firenze, Agenzia regionale di sanità della Toscana, 2026, Collana dei Documenti ARS, 131, ISSN on-line 1970-3252

Collana dei Documenti ARS
Direttore responsabile: Fabrizio Gemmi
Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138
Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze N. 5498
del 19/06/2006
ISSN stampa 1970-3244
ISSN on-line 1970-3252

Rapporto sui farmaci in Toscana 2026

Coordinamento
a cura di Anna Girardi
Osservatorio di Epidemiologia
Agenzia regionale di Sanità della Toscana

Supervisione scientifica
a cura di Rosa Gini e Giuseppe Roberto
Osservatorio di Epidemiologia
Agenzia regionale di Sanità della Toscana

Layout, editing e impaginazione
a cura di Elena Marchini
Direzione - Soluzioni web, data visualization, formazione e documentazione scientifica
Agenzia regionale di Sanità della Toscana

Indice

Introduzione pag. 7

Prologo: dieci anni dal primo Rapporto sui farmaci in Toscana 10

La farmacoepidemiologia italiana nel contesto internazionale 13

Il Documento in sintesi: le domande e le risposte 15

Sezione 1: Farmaci per il diabete

Evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella regione Toscana: analisi integrata dei dati di utilizzo e sicurezza, e ruolo della Nota 100 AIFA 28

Sezione 2: Farmaci antibiotici

Prescrizioni antibiotiche in medicina generale prima e dopo la diagnosi di HIV: uno studio europeo 42

Utilizzo di nuovi antibiotici e isolati microbiologici in ospedale: proposta di indicatori di appropriatezza d'uso 50

Evidenze *real-world* sull'associazione tra vaccinazione antinfluenzale e prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica in Toscana dal 2019 al 2024 59

Antibiotici e infezioni sessualmente trasmesse: chi ricorre all'automedicazione e perché? 66

Doxy-PEP: come viene utilizzata per la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse in italia? 74

Sezione 3: Farmacoterapie antineoplastiche

Pattern di utilizzo delle terapie orali nel carcinoma prostatico in Toscana: studio osservazionale retrospettivo basato su database amministrativi regionali 83

Follow-up terapeutico dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale: evidenze dal Registro tumori del Veneto 98

SEZIONE 4: Farmacoutilizzazione nei bambini e negli anziani

Impatto della campagna di profilassi con nirsevimab sulle ospedalizzazioni da Virus respiratorio sinciziale nella regione Lazio 106

Pattern di trattamento del broncospasmo pre-scolare nell'ambito delle cure primarie in Italia 113

Il trattamento del dolore cronico con analgesici oppioidi "forti" in pazienti non oncologici: studio di farmacoutilizzazione nella provincia di Trento 119

SEZIONE 5: Politerapia e *medication review*

Prevalenza e caratterizzazione dei pazienti in polifarmacoterapia nelle tre Aree vaste della regione Toscana 128

Un algoritmo per individuare, tra gli anziani, i pazienti con maggiore urgenza di revisione della terapia farmacologica 142

Medication review nei pazienti cronici: il caso dell'ambulatorio per pazienti trapiantati di rene a Bologna 148

SEZIONE 6: Malattie infiammatorie autoimmuni ed epilessia post-stroke

Associazione tra l'uso di farmaci antiepilettici e la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con epilessia post-ictus 155

Prioritizzazione degli outcome per la generazione di *real-world evidence* nelle malattie infiammatorie immuno-mediate: una survey condotta tra clinici e pazienti italiani 161

SEZIONE 7: Metodologie e strumenti

Generazione di dati sintetici in farmacoepidemiologia: nuove opportunità per l'uso secondario dei dati *real-world* 170

Introduzione

Dal 2016, il Rapporto sui Farmaci in Toscana rappresenta un appuntamento consolidato per la presentazione e la diffusione delle attività di ricerca condotte dall'Unità di Farmacoepidemiologia dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana (ARS), in collaborazione con istituzioni e gruppi di ricerca italiani e internazionali.

In questi anni, la crescente disponibilità di dati sanitari e lo sviluppo di metodologie di analisi sempre più avanzate hanno rafforzato il ruolo della farmacoepidemiologia come strumento fondamentale per la sanità pubblica. Studiare come i farmaci vengono prescritti e utilizzati nella pratica clinica, valutarne gli effetti e la sicurezza nelle popolazioni reali, individuare possibili criticità nell'appropriatezza prescrittiva e analizzare le differenze nei percorsi terapeutici significa produrre conoscenze indispensabili per migliorare la qualità delle cure e orientare le decisioni dei professionisti e dei responsabili delle politiche sanitarie.

Il Rapporto si colloca in questa prospettiva, valorizzando il patrimonio informativo dei flussi sanitari amministrativi e le opportunità offerte dalla ricerca osservazionale. I contributi raccolti nell'edizione 2026 testimoniano, ancora una volta, l'importanza della collaborazione tra ARS, Centro Regionale di Farmacovigilanza della Toscana, università toscane e rete dei ricercatori italiani e internazionali. Una collaborazione che consente di integrare competenze epidemiologiche, cliniche e metodologiche e di affrontare questioni rilevanti per la salute della popolazione e per il funzionamento dei servizi sanitari.

Gli studi di questa edizione sono organizzati in sette sezioni, prevalentemente secondo le classi di farmaci e gli ambiti terapeutici considerati, con l'obiettivo di offrire una lettura organica delle principali questioni che attraversano oggi la ricerca farmacoepidemiologica.

La prima sezione è dedicata ai farmaci per il diabete e l'obesità, un settore caratterizzato negli ultimi anni da importanti innovazioni terapeutiche e da profondi cambiamenti nelle modalità di trattamento. Gli approfondimenti riguardano l'evoluzione dei modelli di utilizzo, gli aspetti di sicurezza e il ruolo della Nota 100 AIFA nell'accesso e nella prescrizione di queste terapie.

La seconda sezione affronta il tema degli antibiotici, centrale per le politiche di appropriatezza e per il contrasto all'antimicrobico-resistenza. Gli studi propongono prospettive differenti e complementari: lo sviluppo di nuovi indicatori di appropriatezza prescrittiva in ambito ospedaliero, l'utilizzo degli antibiotici nelle persone con diagnosi di HIV, la relazione tra vaccinazione antinfluenzale e prescrizioni

antibiotiche e i comportamenti di automedicazione finalizzati alla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse.

La terza sezione raccoglie contributi dedicati alle terapie farmacologiche antineoplastiche, con particolare attenzione all'impiego dei trattamenti orali nel carcinoma della prostata e al monitoraggio dei percorsi terapeutici dei pazienti con tumori del sistema nervoso centrale. Si tratta di ambiti nei quali l'innovazione farmacologica rende particolarmente importante disporre di evidenze sull'utilizzo dei trattamenti nella pratica clinica.

La quarta sezione si concentra su due popolazioni che richiedono una particolare attenzione nell'impiego dei farmaci: bambini e anziani. Gli studi affrontano l'impatto della profilassi contro il virus respiratorio sinciziale, il trattamento del broncospasmo in età prescolare e l'utilizzo degli oppioidi nella gestione del dolore cronico non oncologico.

La quinta sezione è dedicata alla polifarmacoterapia e alla medication review, questioni di crescente rilevanza in una popolazione che invecchia e nella quale aumenta la compresenza di più patologie croniche. I contributi analizzano la diffusione della polifarmacoterapia, lo sviluppo di algoritmi per individuare i pazienti che potrebbero beneficiare prioritariamente di una revisione terapeutica e alcune esperienze di revisione della terapia nei pazienti cronici. L'obiettivo comune è contribuire a migliorare l'appropriatezza e la sicurezza dei trattamenti, riducendo i rischi associati all'assunzione contemporanea di numerosi farmaci.

La sesta sezione presenta due approfondimenti relativi ad ambiti clinici differenti: il primo analizza l'associazione tra utilizzo di farmaci antiepilettici e sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con epilessia post-ictus; il secondo riporta i risultati di un'indagine condotta tra clinici e pazienti italiani per individuare le priorità nella produzione di evidenze real-world sulle malattie infiammatorie immunomediate.

La settima e ultima sezione è dedicata agli sviluppi metodologici della disciplina, con un contributo sulle opportunità offerte dalla generazione di dati sintetici per la ricerca farmacoepidemiologica. Un tema che apre prospettive interessanti per l'innovazione degli strumenti di ricerca, la condivisione dei dati e la tutela della riservatezza delle informazioni sanitarie.

Accanto agli studi scientifici, questa edizione propone alcuni contributi che aiutano a comprendere l'evoluzione del Rapporto e il contesto nel quale si sviluppa la ricerca farmacoepidemiologica.

Il Prologo ripercorre la storia del Rapporto sui Farmaci in Toscana, mettendo in evidenza il progressivo consolidamento delle collaborazioni scientifiche e istituzionali che ne hanno accompagnato la crescita. Presenta inoltre le novità introdotte nel 2026, tra cui il rafforzamento dei rapporti con il Centro Regionale di Farmacovigilanza e le università toscane e la disponibilità di FEPIpedia, il nuovo strumento online che

consente una consultazione interattiva dei contenuti del Rapporto, ampliandone le possibilità di accesso e utilizzo.

Un ulteriore contributo, a cura di Ursula Kirchmayer, è dedicato al Meeting Annuale della International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), svoltosi a Milano nel 2026. L'occasione permette di ripercorrere la crescita della comunità italiana di farmacoepidemiologia, il suo progressivo inserimento nelle reti scientifiche internazionali e le opportunità di collaborazione, confronto e formazione offerte da ISPE.

Come nelle precedenti edizioni, il Rapporto mantiene una struttura pensata per coniugare rigore scientifico e accessibilità dei contenuti. Ogni studio è organizzato attorno a una coppia domanda-risposta, che ne restituisce in forma sintetica il principale risultato, accompagnata dagli approfondimenti necessari a comprenderne il contesto, i metodi e le implicazioni. Tutte le coppie domanda-risposta sono inoltre raccolte nel Documento in sintesi, per consentire una consultazione immediata dei principali risultati.

L'ambizione del Rapporto rimane quella di trasformare il patrimonio dei dati sanitari in conoscenze utili per la pratica clinica e per le decisioni di sanità pubblica. In un contesto caratterizzato dalla continua introduzione di nuove terapie, dall'invecchiamento della popolazione e dalla crescente complessità dei bisogni assistenziali, disporre di evidenze solide sull'utilizzo, sulla sicurezza e sull'appropriatezza dei farmaci rappresenta una condizione essenziale per migliorare la qualità dell'assistenza, promuovere l'equità di accesso ai trattamenti e contribuire alla sostenibilità del Servizio sanitario.

Rosa Gini, Fabio Voller
Osservatorio di Epidemiologia
ARS Toscana

Prologo: dieci anni dal primo Rapporto sui farmaci in Toscana

Il *Rapporto sui farmaci in Toscana* raggiunge nel 2026 il traguardo della sua decima edizione, testimoniando un percorso di crescita scientifica e istituzionale che ha progressivamente consolidato il ruolo dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana nel panorama della farmacoepidemiologia italiana. Nato come strumento di diffusione dei risultati della ricerca, il Rapporto si è affermato nel tempo come un appuntamento di riferimento per ricercatori, professionisti sanitari e decisori pubblici, offrendo risposte scientificamente fondate a interrogativi rilevanti per la sicurezza, l'efficacia e l'appropriatezza d'uso dei farmaci e dei vaccini.

Sono stati dieci anni nei quali ARS ha dimostrato la capacità di trasformare il patrimonio informativo del sistema sanitario regionale in conoscenze scientifiche, mettendole a disposizione della comunità professionale e delle istituzioni chiamate a governare l'assistenza farmaceutica. Un'attività che ha permesso di consolidare competenze metodologiche, sviluppare collaborazioni scientifiche di livello nazionale ed internazionale e contribuire alla produzione di evidenze sull'utilizzo dei farmaci nella pratica clinica reale. Anche la giornata annuale di presentazione del Rapporto è divenuta nel tempo un'occasione consolidata di confronto scientifico, capace di riunire ricercatori, clinici, istituzioni e professionisti provenienti da differenti realtà italiane. Un momento che non si limita alla presentazione dei risultati raggiunti, ma contribuisce a individuare nuove domande di ricerca e a orientare le future attività della farmacoepidemiologia.

Il rapporto con il Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano e con le Università

Un passaggio particolarmente significativo nel percorso di consolidamento del ruolo scientifico e istituzionale di ARS è rappresentato dalla Deliberazione della Giunta Regionale n. 1419/2025, che ha formalizzato la collaborazione dell'Agenzia con il Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano (CRFVT).

Si tratta di un importante riconoscimento delle competenze sviluppate da ARS nel campo della farmacoepidemiologia e della capacità dell'Agenzia di produrre evidenze scientifiche attraverso l'utilizzo dei dati sanitari correnti. La deliberazione individua infatti tre ambiti di collaborazione:

- contribuire alla produzione di evidenze sulla sicurezza dei farmaci attraverso l'analisi di dati real-world;
- partecipare, insieme alle Università, alla conduzione dei progetti di farmacovigilanza attiva;

- partecipare agli eventi di formazione e informazione organizzati dal CRFVT con le Università.

La nuova cornice istituzionale non costituisce quindi soltanto la formalizzazione di una collaborazione preesistente, ma valorizza un patrimonio di competenze metodologiche e scientifiche che ARS ha costruito nel tempo e che oggi viene messo ancora più direttamente al servizio delle politiche regionali di sicurezza e appropriatezza dei trattamenti farmacologici. Questa collaborazione ha trovato già nel 2026 una concreta applicazione scientifica attraverso la realizzazione di tre studi, sviluppati congiuntamente da ARS, dalle Università e dal Centro Regionale di Farmacovigilanza. Le analisi, condotte utilizzando i flussi sanitari amministrativi regionali, testimoniano la capacità dell'Agenzia di affrontare quesiti rilevanti per la sicurezza dei farmaci attraverso metodologie rigorose e un approccio di ricerca fondato sulle evidenze generate nella pratica clinica reale. I risultati dei tre studi sono presentati in questa edizione del Rapporto.

A testimonianza del consolidamento di questa rete di collaborazione scientifica, le tre Università toscane hanno concesso il proprio patrocinio alla giornata di presentazione del Rapporto, confermando il valore di un percorso che vede ARS e il mondo accademico impegnati nella produzione e nella condivisione di conoscenze utili alla salute pubblica.

La rete dei collaboratori

Una delle caratteristiche distintive del Rapporto è la capacità di ARS di promuovere e mantenere nel tempo una rete di collaborazioni scientifiche che supera ampiamente i confini regionali. Anche questa edizione raccoglie contributi di centri di ricerca e istituzioni di Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Lazio e Trentino-Alto Adige, confermando il ruolo dell'Agenzia come interlocutore riconosciuto nell'ambito della ricerca farmacoepidemiologica nazionale.

La continuità di queste collaborazioni rappresenta uno dei risultati più importanti del lavoro svolto in questi dieci anni. La possibilità di confrontare esperienze, condividere metodologie e sviluppare progetti comuni costituisce infatti un elemento essenziale per rafforzare la qualità della ricerca e ampliare la rilevanza delle evidenze prodotte.

A questo percorso contribuisce anche la collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, che ha concesso il proprio patrocinio all'evento di presentazione del Rapporto.

FEPIpedia: un nuovo strumento per valorizzare dieci anni di ricerca

Il decennale del Rapporto coincide anche con un'importante innovazione nelle modalità di diffusione e consultazione dei risultati della ricerca. Nel 2026 ARS ha

progettato e realizzato FEPIpedia, uno strumento digitale che consente di esplorare in modo interattivo il patrimonio di conoscenze accumulato nelle diverse edizioni del Rapporto sui Farmaci. Attraverso un sistema di consultazione organizzato per domande e risposte, FEPIpedia permette di individuare rapidamente i temi di interesse, accedere ai risultati degli studi e approfondirne i contenuti attraverso la documentazione originale.

Con questa iniziativa ARS compie un ulteriore passo nel percorso di valorizzazione della propria produzione scientifica, trasformando dieci anni di attività di ricerca in un patrimonio di conoscenze più facilmente accessibile, consultabile e riutilizzabile.

La struttura delle informazioni è inoltre pensata per favorire l'accesso ai contenuti anche attraverso i nuovi strumenti digitali, comprese le applicazioni basate sull'intelligenza artificiale, mantenendo la possibilità di risalire alle fonti scientifiche originali. Un'innovazione che risponde all'esigenza di rendere le evidenze prodotte dalla ricerca sempre più fruibili, senza rinunciare al rigore e all'affidabilità che ne costituiscono il fondamento.

A dieci anni dalla sua prima edizione, il Rapporto sui Farmaci in Toscana rappresenta uno dei risultati più significativi dell'investimento di ARS nella ricerca farmacoepidemiologica. Un percorso che ha permesso di consolidare competenze scientifiche, costruire collaborazioni di livello nazionale, rafforzare il rapporto con le istituzioni sanitarie e sviluppare nuovi strumenti di diffusione della conoscenza.

Questo percorso è stato possibile grazie al lavoro continuativo delle ricercatrici e dei ricercatori di ARS, che hanno saputo coniugare competenze epidemiologiche, rigore metodologico e capacità di collaborazione con il mondo clinico e accademico, contribuendo a fare della farmacoepidemiologia uno degli ambiti di ricerca consolidati dell'Agenzia. Il valore di questo lavoro risiede soprattutto nella capacità di mettere la ricerca al servizio della salute pubblica: produrre evidenze affidabili sull'uso, sulla sicurezza e sull'efficacia dei farmaci significa contribuire concretamente alla qualità dell'assistenza, all'appropriatezza delle cure e alle decisioni del sistema sanitario.

È su questa capacità di coniugare rigore scientifico, collaborazione istituzionale e innovazione che ARS intende continuare a investire, affinché il Rapporto rimanga non soltanto una testimonianza del lavoro svolto, ma uno strumento sempre più utile per affrontare le sfide future della sanità.

La farmacoepidemiologia italiana nel contesto internazionale

Dal 29 agosto al 2 settembre si è svolto il Meeting Annuale della International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) a Milano, che ha riunito quasi 1800 partecipanti da oltre 60 paesi.

È stata una occasione preziosa per i colleghi italiani di ripercorrere la storia della rete di farmacoepidemiologia in Italia ed anche un'opportunità per i nuovi membri di comprendere quante e quali opportunità ISPE può offrire e soprattutto di fare *networking* con colleghi di tutto il mondo.

Da dove veniamo

Nel suo discorso in apertura del convegno, Gianluca Trifirò, *Chair* dello *Scientific Program Committee* del convegno, ha ripercorso gli inizi di collaborazione tra farmacoepidemiologi italiani in ambito dell'ISPE, a partire dai due *Mid-Year Meeting* di Firenze nel 2011 e di Roma nel 2019, fino ad ospitare il Meeting Annuale a Milano. In questi 15 anni, la comunità dei farmacoepidemiologi italiani è cresciuta sia in termini quantitativi e qualitativi, affermandosi a livello internazionale e diventando parte integrante delle reti europee. Colleghi italiani hanno ricoperto ruoli importanti nella rete europea dei centri di farmacoepidemiologia e farmacovigilanza (ENCePP), come membri dello *Steering Group* e nei Gruppi di Lavoro tematici. Molti gruppi italiani sono coinvolti in progetti europei e, al livello italiano, è stata istituita una collaborazione tra l'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) e la Società Italiana di Farmacologia (SIF). Entrambe le società hanno creato dei gruppi di lavoro incentrati sulla farmacoepidemiologia, che regolarmente organizzano eventi condivisi. Inoltre, la rete ha portato a progetti multicentrici di grandi dimensioni a livello italiano, riconosciuti anche da AIFA.

Le opportunità che ISPE offre

Cominciamo dal convegno di Milano: nei due giorni precongressuali sono stati offerti 28 corsi su tematiche specifiche, da conoscenze di base fino ad argomenti altamente specialistici. Un'iniziativa dedicata ai nuovi iscritti ha permesso di presentare la società e facilitare il confronto con esperti del settore nella cornice di un pranzo. Il programma scientifico ha incluso 3 sessioni plenarie su temi molto attuali – il ruolo dei dati nel miglioramento della salute, il dibattito sulla associazione tra esposizione prenatale a paracetamolo e autismo, e i Medicinali per le Terapie Avanzate – oltre

a 28 simposi e workshop. Il numero record di abstract ricevuti si è tradotto in 270 presentazioni orali, tra cui 6 sessioni in format innovativo (*Lightning*), e più di 1500 poster, alcuni presentati in sessioni tematici brevi (*Poster Spotlight*). Una novità del convegno di quest'anno era la partecipazione di una giornalista che ha pubblicato alcuni articoli in lingua italiana e che molto probabilmente verranno ripresi anche in altre lingue da giornalisti di altri paesi.

Ma i convegni dell'ISPE sono anche riconosciuti per l'evento sociale, e quello di Milano ha suscitato grande successo, grazie al *Local Host Committee* guidato da Giampiero Mazzaglia e con un importante contributo di Rosa Gini!

Oltre ai convegni, ISPE offre numerose occasioni di crescita professionale durante tutto l'anno: gli *Special Interest Groups* (SIGs) sono degli spazi di confronto su un ampio ventaglio di tematiche specifiche, dalla *Drug Utilisation* all'Intelligenza Artificiale e alla Farmaco-genomica; webinar mensili permettono di acquisire nuove competenze; i programmi di *mentoring* (*Mentor Match* e *Peer Mentor Program*) facilitano lo sviluppo professionale e il *networking*. Per restare aggiornati, i membri ricevono comunicazioni settimanali e approfondimenti nella newsletter trimestrale.

Il prossimo Meeting

Il Meeting annuale del 2027 si svolgerà a Seattle, USA e la *call for abstracts* aprirà a fine anno. La società offre supporto economico in base alla qualità degli abstract e alla provenienza geografica degli autori.

Speriamo di vederci numerosi a Seattle!

Tutte le informazioni sono disponibili sul sito www.pharmacoepi.org

Ursula Kirchmayer
ISPE Immediate Past President

Il Documento in sintesi: le domande e le risposte

Sezione 1: Farmaci per il diabete

Evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella Regione Toscana: analisi integrata dei dati di utilizzo e sicurezza, e ruolo della Nota 100 AIFA

Qual è stata l'evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella Regione Toscana nel periodo che comprende l'introduzione della Nota AIFA 100, che disciplina i criteri di rimborsabilità dei farmaci per il trattamento del diabete, e il suo aggiornamento? I dati relativi alla sicurezza possono integrare l'interpretazione dei dati di utilizzo?

Fra il 2016 e il 2025, in Toscana, l'uso dei farmaci antidiabetici considerati è cresciuto: gli utilizzatori di SGLT2i sono passati da meno di 1 a 18 ogni 1.000 adulti e quelli di GLP1-RA da 1 a 11. Dopo l'introduzione della Nota 100, nel 2022, i nuovi inizi di trattamento sono passati da circa 1.200 a circa 3.600 al mese, e dopo la sua modifica a circa 4.600. La crescita maggiore riguarda gli SGLT2i, i cui nuovi utilizzatori hanno più spesso scompenso cardiaco, malattia renale cronica o rischio cardiovascolare elevato e, in misura crescente, non avevano ricevuto antidiabetici nei due anni precedenti. La tirzepatide, rimborsata dal febbraio 2025, è stata iniziata da 780 persone al mese, e quattro su cinque avevano già ricevuto un altro dei farmaci in studio. L'andamento è stato simile nelle tre Aree Vaste.

Il tasso di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse è rimasto dal 2019 sotto 1 ogni 1.000 utilizzatori in tutte le classi e si è ridotto nel tempo, quindi la crescita dell'uso non si è accompagnata a un aumento della segnalazione spontanea; l'aumento delle segnalazioni complessive negli ultimi anni dipende soprattutto da quelle nate da studi.

Questi dati descrivono l'evoluzione dell'utilizzo dei farmaci, ma trattandosi di un'analisi osservazionale descrittiva, non permettono di valutare l'appropriatezza delle singole prescrizioni né di stabilire una relazione causale tra le variazioni osservate e l'introduzione o l'aggiornamento della Nota 100.

SEZIONE 2: Farmaci antibiotici

Prescrizioni antibiotiche in medicina generale prima e dopo la diagnosi di HIV: uno studio Europeo

Quali differenze si osservano nelle prescrizioni di antibiotici in medicina generale prima e dopo una diagnosi di HIV?

Nel contesto della medicina generale, le persone con una nuova diagnosi registrata di HIV presentano complessivamente tassi di prescrizione antibiotica più elevati rispetto alle persone senza una diagnosi registrata di HIV. La differenza è già presente nei tre anni precedenti la diagnosi e diventa più marcata nel periodo successivo. Le prescrizioni aumentano in prossimità della diagnosi, raggiungono i livelli più elevati nel primo anno successivo e successivamente diminuiscono, pur mantenendosi generalmente superiori a quelle osservate nel gruppo di confronto.

Questo andamento è stato osservato nei tre Paesi inclusi, sebbene con differenze nei livelli complessivi di prescrizione, più elevati in Italia. Le penicilline rappresentano la classe maggiormente prescritta, mentre la distribuzione delle altre classi varia tra i Paesi. Dopo la diagnosi aumentano sia gli antibiotici appartenenti alla categoria Access sia quelli della categoria Watch della classificazione AWaRe, mentre l'impiego degli antibiotici Reserve rimane molto limitato. La presenza di un andamento simile nei tre Paesi, pur in presenza di livelli assoluti differenti, indica che il fenomeno non è circoscritto a un singolo contesto assistenziale e sottolinea l'importanza di considerare le differenze tra sistemi sanitari nell'interpretazione dei dati prescrittivi.

Utilizzo di nuovi antibiotici e isolati microbiologici in ospedale: proposta di indicatori di appropriatezza d'uso

Come possiamo tener conto dell'epidemiologia delle resistenze nei singoli ospedali per valutare la qualità dell'uso degli antibiotici?

Gli indicatori convenzionali di consumo antibiotico, rapportati a tutte le giornate di degenza, non tengono conto delle differenze tra ospedali nella frequenza di pazienti con infezioni o precedenti isolamenti di microrganismi resistenti. Rapportare il consumo alle giornate di degenza dei pazienti con un profilo microbiologico compatibile con l'impiego degli antibiotici considerati consente di contestualizzare maggiormente il consumo rispetto all'epidemiologia locale. I risultati mostrano che questo approccio può modificare il confronto tra ospedali, soprattutto per alcune classi di antibiotici, mantenendo una buona affidabilità temporale. I nuovi indicatori sviluppati e testati in questo studio possono quindi integrare le misure convenzionali nella valutazione delle attività di antimicrobial stewardship, fornendo una lettura maggiormente orientata al contesto epidemiologico locale.

Evidenze *real-world* sull'associazione tra vaccinazione antinfluenzale e prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica in Toscana dal 2019 al 2024

I bambini vaccinati contro l'influenza ricevono meno prescrizioni di antibiotici dei bambini non vaccinati?

No. In Toscana, nelle cinque stagioni osservate, i bambini vaccinati contro l'influenza hanno ricevuto antibiotici più spesso dei bambini non vaccinati, non meno.

Questo risultato, però, non va letto come un effetto del vaccino, e ancor meno come un suo danno: nessun meccanismo biologico plausibile porterebbe un vaccino antinfluenzale ad aumentare le infezioni batteriche. La spiegazione più convincente è che i bambini che si vaccinano restano, anche dopo tutti gli aggiustamenti che abbiamo potuto fare, diversi da quelli che non si vaccinano. Sono più spesso bambini fragili, per i quali il pediatra raccomanda la vaccinazione; oppure bambini di famiglie più attente alla prevenzione, che portano il figlio dal medico anche quando i sintomi sono lievi, e che quindi hanno più occasioni di ricevere una prescrizione. I flussi amministrativi registrano i ricoveri, le visite e le esenzioni, ma non la fragilità percepita né la propensione della famiglia a rivolgersi al medico. Il fatto che la differenza si riduca quasi a zero fra i bambini con una storia recente di antibiotici sostiene proprio questa lettura.

Dal risultato discendono due indicazioni pratiche. La prima riguarda il modo in cui la vaccinazione antinfluenzale viene presentata: la riduzione del consumo di antibiotici non è un beneficio che si possa dare per acquisito nella popolazione pediatrica, e non è un argomento su cui la campagna vaccinale debba appoggiarsi. Le ragioni per vaccinare i bambini restano quelle proprie della prevenzione dell'influenza e delle sue complicanze. La seconda riguarda i programmi di uso responsabile degli antibiotici: la vaccinazione e la buona prescrizione sono due leve distinte, e la prima non sostituisce la seconda. Nella fascia 6 mesi-6 anni, fra il 40% e il 51% dei bambini riceve almeno un antibiotico nel corso di una stagione influenzale, e su questo margine si continua a giocare la partita più importante.

C'è infine un'indicazione di metodo, che riguarda chi legge e produce studi su questo tema. Il nostro lavoro parte da una popolazione quasi completa e utilizza tecniche di abbinamento complesse, e nonostante questo restituisce un risultato che va nella direzione opposta a quella attesa, per un motivo che è di distorsione e non di sostanza. Studi osservazionali costruiti con meno cautela possono facilmente produrre l'errore speculare, e cioè attribuire alla vaccinazione una riduzione delle prescrizioni che in realtà riflette solo le caratteristiche di chi si vaccina. Per rispondere davvero alla domanda servono disegni di studio capaci di collegare la singola prescrizione alla diagnosi che l'ha motivata.

Antibiotici e infezioni sessualmente trasmesse: chi ricorre all'automedicazione e perché?

In quali circostanze si ricorre all'automedicazione con antibiotici per le infezioni sessualmente trasmesse e quali persone la riferiscono più frequentemente?

Nel campione raggiunto dall'indagine, l'automedicazione con antibiotici per le IST emerge come una pratica non trascurabile e distinta da strategie preventive strutturate, come la DoxyPEP. Questa condotta, caratterizzata dall'assenza di supervisione sanitaria, si manifesta principalmente come risposta autonoma alla comparsa di sintomi sospetti o alla comunicazione di una diagnosi di IST da parte di un partner, ma viene riferita anche con finalità preventive o di rassicurazione dopo l'attività sessuale.

Il ricorso all'automedicazione sembra essere favorito soprattutto dal desiderio di intervenire rapidamente e, in una quota dei partecipanti, dal timore di sentirsi giudicati nel rivolgersi ai servizi sanitari. Dal punto di vista epidemiologico, la pratica è risultata più frequente tra i partecipanti più giovani e tra quelli con una precedente storia di IST, identificando gruppi nei quali il fenomeno potrebbe assumere particolare rilevanza. Per quanto riguarda l'accesso al farmaco, gli antibiotici utilizzati provengono soprattutto da confezioni residue di precedenti trattamenti e, in misura minore, vengono ottenuti in farmacia senza prescrizione.

Questi risultati sottolineano come il contrasto all'automedicazione debba essere inserito in una più ampia strategia di uso appropriato degli antibiotici, che integri antimicrobial stewardship, corretta gestione del farmaco e accesso tempestivo ai servizi di salute sessuale. In questa prospettiva, assume particolare rilievo anche la comunicazione rivolta alle popolazioni chiave, con messaggi chiari e non stigmatizzanti sui rischi dell'uso non supervisionato, sulle corrette modalità di impiego degli antibiotici e sulle differenze tra automedicazione e strategie preventive clinicamente indicate. Interventi informativi mirati, sviluppati insieme ai servizi e alle realtà comunitarie, possono contribuire a ridurre l'uso inappropriato e a promuovere percorsi di prevenzione e cura più consapevoli e appropriati.

Doxy-Pep: come viene utilizzata per la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse in Italia?

Come viene utilizzata la profilassi post-esposizione con doxiciclina (DoxyPEP) nella comunità LGBTQIA+ in Italia e attraverso quali percorsi viene ottenuta?

Nel campione raggiunto dall'indagine, la DoxyPEP risulta già utilizzata nella pratica reale e interessa soprattutto persone già coinvolte in percorsi di prevenzione e assistenza per la salute sessuale, come gli utilizzatori della PrEP per HIV e i soggetti con una recente diagnosi di IST.

Le modalità di accesso al farmaco risultano tuttavia eterogenee. Poco più della metà degli utilizzatori ha riferito di aver ottenuto la doxiciclina mediante prescrizione medica,

mentre una quota non trascurabile ha utilizzato farmaci già disponibili a domicilio, li ha ottenuti in farmacia senza prescrizione o attraverso altri canali informali. Al tempo stesso, tra chi non aveva mai utilizzato la DoxyPEP è emersa un'elevata disponibilità a ricorrervi qualora fosse prescritta da un medico.

I risultati sottolineano la necessità di monitorare l'uso della DoxyPEP e di promuoverne un impiego appropriato all'interno di percorsi strutturati di salute sessuale, secondo criteri condivisi di prescrizione e follow-up. In questo quadro, il Consensus Statement SIMIT del 2026 rappresenta un riferimento nazionale per la gestione e il monitoraggio della DoxyPEP in Italia, anche in relazione alla stewardship antibiotica e al rischio di antimicrobico-resistenza.

I dati dell'indagine, per modalità di reclutamento e numerosità del campione, non consentono di stimare la diffusione della DoxyPEP nell'intera comunità LGBTQIA+ italiana, ma offrono elementi utili per caratterizzarne pattern di utilizzo, modalità di accesso e fattori associati, informazioni rilevanti per orientare politiche di appropriatezza prescrittiva e programmi di salute sessuale.

SEZIONE 3: Farmacoterapie antineoplastiche

Pattern di utilizzo delle terapie orali nel carcinoma prostatico in Toscana: studio osservazionale retrospettivo basato su database amministrativi regionali

Come si sono evoluti nel tempo i pattern di utilizzo delle terapie sistemiche orali per il cancro alla prostata in Toscana, con l'introduzione degli anti-androgeni di nuova generazione (apalutamide, enzalutamide, darolutamide) rispetto alla terapia orale precedente maggiormente utilizzata (abiraterone)? Qual è il profilo clinico dei pazienti? Vi sono differenze tra le aree vaste della Regione Toscana? Quali sono stati gli eventi avversi in acuto durante l'utilizzo di tali trattamenti che hanno portato ad una ospedalizzazione o accesso in pronto soccorso?

Tra il 2016 e il 2025 sono stati inclusi 5.167 pazienti toscani con carcinoma prostatico trattati con terapie orali (abiraterone, enzalutamide, apalutamide e darolutamide), la maggior parte dei quali in 1ª linea. I trattati con le molecole più recenti (apalutamide e darolutamide) mostrano un'età mediana inferiore in 1ª linea (~73 anni). Le comorbilità al basale (ipertensione ~60–70%, dislipidemie ~30–38%) e i farmaci concomitanti risultano simili tra le quattro coorti in 1ª linea. L'Area Vasta Centro raccoglie la quota maggiore di utilizzatori in 1ª linea (43%), seguita da Nord-Ovest (34%) e Sud-Est (23%), evidenziando un uso differenziato dei singoli farmaci tra territori. Si osserva un netto incremento prescrittivo di abiraterone nel triennio 2023–2025 in tutte le aree, guidato dalla raccomandazione regionale del 2023 che ha fissato un target di utilizzo del 70% per abiraterone generico a tutela della sostenibilità economica. La maggior parte degli

switch avviene verso la chemioterapia, riconducibile a progressione di malattia. Circa il 20% dei pazienti in 1ª linea che interrompono abiraterone ed enzalutamide riprende successivamente la terapia, indicando che una quota consistente delle sospensioni è solo temporanea (es. dovuta a tossicità gestibili). Abiraterone ed enzalutamide mostrano un profilo di sicurezza reale sovrapponibile. I tassi inferiori di eventi avversi registrati per apalutamide e darolutamide non indicano una maggiore sicurezza, ma dipendono dalla minore numerosità e dal minor tempo di osservazione. L'analisi real-world è condizionata dalle differenti date di rimborsabilità SSN e dall'assenza nei dati amministrativi di variabili cliniche chiave (es. volume e classe di rischio). Sono necessari studi comparativi diretti e aggiustati per caratteristiche cliniche per definire il ruolo delle singole molecole nei diversi sottogruppi di rischio in Toscana.

Follow-up terapeutico dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale: evidenze dal Registro Tumori del Veneto

Qual è il percorso di cura dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale dopo la diagnosi?

Il percorso di cura dei pazienti con tumore del SNC varia significativamente in base all'istologia e al grado della neoplasia. Nei tumori ad alto grado predomina un approccio integrato multidisciplinare, in cui la chirurgia è seguita da trattamenti oncologici attivi. In particolare, circa il 60% dei pazienti con glioblastoma e il 65% con astrocitoma di grado 3 ricevono il trattamento combinato di chemio e radioterapia. Al contrario, nei tumori a minor grado o con diversa biologia (come i meningiomi e gli ependimomi di grado 2), il percorso reale è incentrato sulla sola chirurgia (circa l'85% dei casi). Nei meningiomi di grado 3, la sola radioterapia rappresenta il cardine post-operatorio (42,3%).

SEZIONE 4: Farmacoutilizzazione nei bambini e negli anziani

Impatto della campagna di profilassi con nirsevimab sulle ospedalizzazioni da Virus Respiratorio Sinciziale nella Regione Lazio

Qual è stato l'impatto della campagna di immunoprofilassi con nirsevimab sulle ospedalizzazioni per infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) nei neonati e nei lattanti nella stagione 2024/2025 nella Regione Lazio?

Nel Lazio, nonostante l'avvio tardivo della campagna di immunoprofilassi, nella stagione 2024/2025 si è osservata una significativa riduzione dei ricoveri per VRS nei neonati e nei lattanti, pari complessivamente al 25,2%. L'effetto più rilevante è stato osservato nella coorte di intervento, costituita dai bambini potenzialmente eleggibili alla profilassi alla nascita, nella quale la riduzione dei ricoveri ha raggiunto il 66,7%.

L'analisi ha inoltre evidenziato alcuni elementi utili per il miglioramento delle future campagne di immunoprofilassi. Il mese di nascita rispetto alla stagione epidemica da VRS rappresenta un elemento rilevante nell'identificazione delle popolazioni maggiormente vulnerabili: oltre il 40% dei bambini ricoverati nella stagione 2024/2025 era infatti nato durante la stagione VRS.

La riduzione più contenuta osservata nella coorte di recupero (-27,3%) potrebbe essere stata influenzata dalle difficoltà logistiche e organizzative legate all'implementazione della prima campagna, con differenze nei livelli di copertura raggiunti tra ospedali e ASL. Le tempistiche di avvio e la capacità organizzativa rappresentano pertanto fattori determinanti per massimizzare l'impatto della strategia di immunoprofilassi.

Pattern di trattamento del broncospasmo prescolare nell'ambito delle cure primarie in Italia

Come vengono trattati i bambini in età prescolare con broncospasmo nelle cure primarie italiane?

Nell'ambito delle cure primarie italiane, il trattamento del broncospasmo in età prescolare è caratterizzato da una notevole eterogeneità, soprattutto al primo episodio. I farmaci più frequentemente utilizzati sono i beta2-agonisti inalatori, i corticosteroidi orali e i corticosteroidi inalatori, somministrati sia da soli sia in diverse combinazioni.

L'età del bambino influenza in modo rilevante le scelte terapeutiche. Nei bambini sotto l'anno di vita i corticosteroidi orali sono impiegati molto frequentemente, mentre nei bambini con prima diagnosi dopo i due anni prevalgono i trattamenti inalatori (beta2-agonisti e corticosteroidi inalatori), più coerenti con le raccomandazioni delle linee guida.

Nel corso degli episodi successivi il numero di bambini che necessita di ulteriori trattamenti diminuisce progressivamente e i percorsi terapeutici diventano meno variabili, convergendo verso un numero limitato di schemi prescrittivi. Nel complesso, lo studio evidenzia una discrepanza tra la pratica clinica reale e le raccomandazioni più recenti, in particolare per l'uso relativamente frequente dei corticosteroidi orali nei lattanti.

Il trattamento del dolore cronico con analgesici oppioidi "forti" in pazienti non oncologici: studio di farmacoutilizzazione nella provincia di Trento

Com'è cambiato negli ultimi 10 anni il consumo di analgesici oppioidi "forti" da parte dei pazienti non oncologici in Trentino? Si riscontrano casi di utilizzo non appropriato, per durata e/o intensità?

In Trentino la prevalenza d'uso ed il consumo di analgesici oppioidi nei pazienti non oncologici sono rimasti costanti negli ultimi 10 anni, anche se sono cambiati

i principi attivi utilizzati: tramadolo, un oppioide "debole" è stato sostituto progressivamente da tapentadolo, appartenente alla classe degli oppioidi "forti". Il consumo di fentanil ha subito alcune fluttuazioni nell'ultimo decennio; nel 2025 i consumi sono superiori a quelli del 2016, ma l'aumento risulta comunque contenuto (11%). Complessivamente non sembrano esserci quindi motivi di particolare preoccupazione, ma analizzando i dati nel dettaglio si evidenziano alcune criticità che meritano un approfondimento.

Gli anziani sopra i 76 anni sono più esposti a questi farmaci: il 6% circa li assume almeno una volta all'anno. Questo risultato è atteso, perché gli anziani sono più frequentemente affetti da condizioni cliniche che causano dolore, soprattutto cronico; inoltre in questa classe di età l'utilizzo prolungato di FANS è spesso controindicato. Tuttavia, nella popolazione anziana gli oppioidi possono aumentare il rischio di cadute (e conseguenti fratture), stitichezza, depressione respiratoria e decadimento cognitivo.

Il consumo di analgesici oppioidi è molto più elevato nelle donne che negli uomini, in particolare nella popolazione anziana; questo dato può essere indicativo di una maggiore prevalenza di condizioni che causano dolore (ad esempio l'osteoartrosi) e/o di un minore accesso a trattamenti alternativi (fisioterapia, esercizio fisico, ecc.).

Nel 2025 circa 1 assistito su 5 ha ricevuto prescrizioni di due o più principi attivi, in periodi diversi o contemporaneamente; questo fenomeno è preoccupante, perché l'assunzione contemporanea di più oppioidi espone ad un maggior rischio di effetti indesiderati e di sviluppo di *addiction*. Per alcuni pazienti, per i quali è stato riscontrato un utilizzo prolungato di dosi elevate di questi farmaci, è stata verificata la presenza di particolari patologie e/o di condizioni di invalidità. La maggior parte di casi presenta invalidità totale o parziale e/o patologie che giustificano un utilizzo prolungato di oppioidi "forti" a dosaggi elevati; tuttavia alcuni casi richiedono ulteriori approfondimenti ed il confronto con il medico curante, per verificare che non si siano instaurati fenomeni di *addiction*.

SEZIONE 5: Politerapia e medication review

Prevalenza e caratterizzazione dei pazienti in polifarmacoterapia nelle tre Aree Vaste della regione Toscana

Qual è stata la prevalenza della politerapia e dell'iperpoliterapia nelle tre Aree Vaste toscane (Centro, Nord-Ovest e Sud-Est) tra gli assistiti con almeno 40 anni e tra coloro con patologie croniche cardiocircolatorie, reumatologiche e gastroenterologiche nella stessa fascia d'età? Quali sono le loro caratteristiche demografiche? Quali le combinazioni di farmaci più frequenti? Ci sono differenze rilevanti tra le tre Aree Vaste in termini di prescrizioni di farmaci potenzialmente inappropriati tra gli anziani politrattati?

Nel 2025, la prevalenza della politerapia e dell'iperpoliterapia tra gli assistiti toscani con almeno 40 anni è stata rispettivamente di circa 11% (333.256 assistiti) e 0,7% (19.588), con una variabilità non trascurabile nelle tre Aree Vaste. La prevalenza di politerapia aumentava marcatamente con l'aumentare dell'età. A differenza delle altre fasce d'età, tra i politrattati con almeno 85 anni le donne erano un numero marcatamente maggiore rispetto agli uomini. Tra gli assistiti con almeno 40 anni, la prevalenza di politrattati con patologie croniche cardiocircolatorie, reumatologiche e gastroenterologiche è stata rispettivamente di 2,5%, 0,3% e 0,1%. Tra gli assistiti politrattati più anziani, tra i farmaci più utilizzati vi erano i diuretici dell'ansa, quali la furosemide. Nei politrattati con almeno 65 anni d'età sono state evidenziate percentuali non trascurabili di asissititi esposti farmaci potenzialmente inappropriati (IPP e FANS) o associazioni ad alto rischio di interazioni, come il Triple Whammy, e una talvolta marcata variabilità tra le tre Aree Vaste toscane. I risultati prodotti da questo studio potranno contribuire a migliorare la conoscenza del fenomeno della politerapia in Toscana e a meglio indirizzare le attività di monitoraggio dell'uso dei farmaci sul territorio regionale.

Un algoritmo per individuare, tra gli anziani, i pazienti con maggiore urgenza di revisione della terapia farmacologica

È possibile, utilizzando solo i dati sanitari provenienti dagli archivi amministrativi regionali, individuare in anticipo quali pazienti anziani hanno più urgenza di una revisione dei farmaci che assumono?

Incrociando i dati già raccolti di routine dagli archivi amministrativi regionali, ovvero le prescrizioni farmaceutiche e i ricoveri ospedalieri, è possibile costruire uno strumento in grado di individuare, tra gli anziani, i pazienti con la maggiore probabilità di andare incontro a un ricovero, considerando non solo il potenziale rischio associato alla singola prescrizione inappropriata, ma anche l'eventuale presenza di ulteriori terapie farmacologiche o condizioni cliniche in grado di aumentarne la vulnerabilità.

Applicato come esempio a una popolazione reale di assistiti, questo strumento segnalerebbe circa il 14% degli anziani, corrispondente in media a circa 50 pazienti per un medico di medicina generale a piena capacità assistenziale: un numero sufficientemente contenuto da rendere realistica una revisione mirata della terapia.

Lo strumento non sostituisce il giudizio clinico del medico, ma può aiutarlo a stabilire da chi cominciare. Prima di un utilizzo nella pratica corrente, resta comunque necessario verificarne prospetticamente l'impatto reale sugli esiti clinici e valutarne l'integrazione nei flussi di lavoro ambulatoriali.

Medication review nei pazienti cronici: il caso dell'ambulatorio per pazienti trapiantati di rene a Bologna

La medication review *condotta dal farmacista clinico può essere integrata nella gestione delle terapie dei pazienti trapiantati di rene e contribuire a migliorare l'appropriatezza prescrittiva e la sicurezza d'uso dei farmaci?*

I risultati dello studio pilota indicano che la *medication review* condotta dal farmacista clinico è fattibile e ben accettata nell'ambulatorio per pazienti trapiantati di rene. L'elevata percentuale di interventi accettati dai nefrologi (88,9%), insieme alla valutazione positiva dei professionisti coinvolti, supporta la possibilità di integrare questo modello collaborativo nell'attività ambulatoriale. Nel corso del progetto, inoltre, le iniziali difficoltà di coordinamento e definizione dei ruoli sono diventate meno rilevanti con il consolidarsi della collaborazione tra farmacista e nefrologo.

Anche i primi risultati osservati nei pazienti sono incoraggianti. Dopo la *medication review* si è osservata una riduzione del numero medio di farmaci assunti e delle interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Questi primi risultati indicano il potenziale contributo della *medication review* nella gestione di pazienti in polifarmacoterapia e con regimi farmacologici complessi. L'obiettivo della *medication review* non è tuttavia ridurre il numero di farmaci in quanto tale, ma verificare che ciascun trattamento rimanga necessario, appropriato e compatibile con le altre terapie assunte dal paziente.

Questi risultati devono essere considerati alla luce del carattere pilota dello studio, del numero limitato di pazienti inclusi nella prima fase, del singolo centro e del breve periodo di osservazione. Non consentono quindi di stabilire l'effetto della *medication review* su esiti clinici a lungo termine, ma forniscono indicazioni favorevoli sulla fattibilità e sull'accettabilità del modello e risultati preliminari incoraggianti sulla gestione della farmacoterapia.

Il progetto è attualmente in prosecuzione e, a settembre 2026, sono stati complessivamente reclutati 410 pazienti. L'ampliamento della casistica consentirà di verificare i risultati osservati nella fase pilota su una popolazione più ampia. È inoltre prevista un'analisi di follow-up per valutare se le modifiche terapeutiche concordate durante la *medication review* vengono mantenute nel tempo e se le riduzioni osservate nel carico farmacologico e nelle interazioni farmacologiche persistono alle visite successive.

SEZIONE 6: Malattie Infiammatorie autoimmuni ed epilessia post-stroke

Associazione tra l'uso di farmaci antiepilettici e la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con epilessia post-ictus

Nei pazienti con epilessia post-ictus, il trattamento con farmaci antiepilettici è associato a una riduzione della mortalità?

I risultati del presente lavoro evidenziano un'associazione statisticamente significativa tra l'uso di antiepilettici nei soggetti con epilessia post-ictus e una riduzione della mortalità. Tale associazione è stata osservata sia nelle analisi principali che nelle diverse analisi di sensibilità. Queste evidenze suggeriscono un beneficio associato all'uso di ASM in una popolazione particolarmente vulnerabile e fragile quale quella dei soggetti con PSE. In tale contesto è possibile ipotizzare che il controllo delle crisi epilettiche possa contribuire a ridurre il rischio di complicanze acute potenzialmente fatali e possa favorire una migliore aderenza ai percorsi riabilitativi e assistenziali post-ictus.

In conclusione, le evidenze ottenute mostrano un'associazione tra l'uso di ASM e una minore mortalità per tutte le cause nei soggetti con PSE. Tuttavia, considerata la natura osservazionale dello studio, tali risultati non consentono da soli di definire specifiche indicazioni terapeutiche. La decisione di iniziare e proseguire il trattamento con ASM, così come la scelta del tipo di antiepilettico da usare, dovrebbe pertanto basarsi sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio per il singolo paziente, tenendo conto del profilo clinico del paziente, del controllo delle crisi, del rischio di eventi avversi e delle possibili interazioni farmacologiche.

Prioritizzazione degli outcome per la generazione di *real-world evidence* nelle malattie infiammatorie immunomediate: una survey condotta tra clinici e pazienti italiani

*Quali sono, per medici e pazienti italiani, gli outcome da prioritizzare relativamente ai farmaci immunosoppressori nelle malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, quando si generano evidenze dai dati della pratica clinica (*real-world data*)?*

Questo sondaggio, condotto su 87 medici e 1.800 pazienti con IMID, ha evidenziato sia priorità condivise sia priorità divergenti tra clinici e pazienti nella generazione di evidenze dal mondo reale sui farmaci immunosoppressori. Entrambi i gruppi hanno indicato come prioritarie la valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine, così come la necessità di più evidenze in popolazioni sotto-rappresentate negli studi clinici randomizzati, come le donne in gravidanza o allattamento, i pazienti pediatrici e i pazienti anziani. Sono invece emerse differenze rilevanti nella scelta delle classi di farmaci da approfondire in via prioritaria (gli inibitori delle JAK per i clinici, i farmaci biologici nel loro complesso per i pazienti) e nella rilevanza attribuita al confronto di sicurezza tra farmaco biologico originator e biosimilare, considerato molto più prioritario dai pazienti che dai medici.

SEZIONE 7: Metodologie e strumenti

Generazione di dati sintetici in farmacoepidemiologia: nuove opportunità per l'uso secondario dei dati real-world

I dati sintetici possono rappresentare una nuova opportunità per favorire l'uso e la condivisione dei dati real-world *nella ricerca farmacoepidemiologica, garantendo una riproduzione accurata dei dati reali e, al contempo, un'adeguata tutela della privacy?*

I dati sintetici possono rappresentare una potenziale opportunità per favorire l'uso e la condivisione dei dati real-world in farmacoepidemiologia, ma il loro impiego deve essere valutato caso per caso e la loro utilità dipende dalla capacità di raggiungere un adeguato equilibrio tra fedeltà ai dati reali e tutela della privacy. I risultati del nostro studio mostrano infatti che è possibile generare dati sintetici che, nelle condizioni considerate, presentino un rischio molto basso di identificazione degli individui e delle loro informazioni sensibili e, allo stesso tempo, riproducano in buona misura le caratteristiche e le relazioni presenti nei dati originali. Tuttavia, i due metodi considerati hanno mostrato prestazioni differenti nelle diverse dimensioni valutate.

Il metodo CT-GAN ha mostrato una capacità di protezione della privacy comparabile a synthpop, ma una minore capacità di riprodurre le caratteristiche e le relazioni presenti nel dataset originale. Synthpop ha invece fornito, nelle condizioni dello studio, il miglior equilibrio complessivo tra utilità dei dati sintetici, tutela della privacy e tempo di elaborazione. Infatti, ha mostrato una maggiore capacità di riprodurre sia le distribuzioni delle singole variabili sia le relazioni tra esse e, soprattutto, di fornire risultati analitici comparabili a quelli ottenuti sui dati reali. È inoltre risultato più rapido e, basandosi su modelli statistici tradizionali, più facile da interpretare, documentare e riprodurre.

Dal punto di vista della privacy, entrambi i metodi hanno prodotto dataset con un rischio di identificazione degli individui e di divulgazione di informazioni sensibili inferiore rispetto al dataset originale. Tuttavia, un risultato particolarmente importante è che il dataset di partenza presentava già un livello di rischio contenuto, grazie ai processi di anonimizzazione e trasformazione applicati nella sua costruzione nell'ambito del sistema di analisi distribuite TheShinISS. Pertanto, prima di procedere alla generazione di dati sintetici, dovrebbe essere valutato il livello di protezione già garantito dal dataset di partenza e il beneficio aggiuntivo ottenuto attraverso la generazione di dati sintetici.

SEZIONE 1

FARMACI PER IL DIABETE

Qual è stata l'evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella Regione Toscana nel periodo che comprende l'introduzione della Nota AIFA 100, che disciplina i criteri di rimborsabilità dei farmaci per il trattamento del diabete, e il suo aggiornamento? I dati relativi alla sicurezza possono integrare l'interpretazione dei dati di utilizzo?

- Evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella regione Toscana: analisi integrata dei dati di utilizzo e sicurezza, e ruolo della Nota 100 AIFA

Evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella regione Toscana: analisi integrata dei dati di utilizzo e sicurezza, e ruolo della Nota 100 AIFA

Dr. Giada Crescioli (PI), Dr. Sabrina Giometto, Dr. Costanza Cacini, Prof. Alfredo Vannacci, Anastasia Canonico, Prof. Ersilia Lucenteforte – Università di Firenze
Dr. Anna Girardi, Dr. Giuseppe Roberto, Dr. Rosa Gini – ARS Toscana
Dr. Janette Monzillo - Regione Toscana

Domanda

Qual è stata l'evoluzione del profilo di utilizzo dei farmaci antidiabetici e per l'obesità nella Regione Toscana nel periodo che comprende l'introduzione della Nota AIFA 100, che disciplina i criteri di rimborsabilità dei farmaci per il trattamento del diabete, e il suo aggiornamento? I dati relativi alla sicurezza possono integrare l'interpretazione dei dati di utilizzo?

Contesto della domanda

La gestione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) si è modificata nel corso del tempo grazie all'introduzione di diverse classi farmacologiche: inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4), inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Più recentemente, con l'avvento della tirzepatide, *first in class* dei doppi agonisti recettoriali GIP e GLP-1) rimborsato dal 23 febbraio 2025 per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, la terapia permette di agire, oltre che sul controllo glicemico, anche sulla protezione cardio-renale e sulla gestione del peso corporeo [1]. Attraverso la pubblicazione della Nota 100 nel 2022 (Determina n. 19/2022) e la sua successiva modifica nel 2025 (Determina n. 1037/2025), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha reso possibile per il medico di medicina generale prescrivere i farmaci appartenenti a queste classi secondo uno schema gerarchico che tiene in considerazione i trattamenti già fatti (es. metformina) e le condizioni cliniche del paziente, tra cui obesità, malattia renale cronica, malattia o rischio cardiovascolare (CV), scompenso cardiaco [2]. Nel 2024 la spesa e i consumi di antidiabetici sono cresciuti soprattutto per la diffusione di GLP-1 agonisti e SGLT2 inibitori, con l'ingresso di nuove molecole come la tirzepatide,

a maggior costo per giornata di terapia, che rende rilevante descriverne l'utilizzo a livello regionale [3].

Questo studio nasce con l'intento di descrivere l'andamento della prevalenza e incidenza d'uso dei farmaci antidiabetici nel periodo 2016-2025 in Regione Toscana e le caratteristiche dei nuovi utilizzatori di questi farmaci, particolarmente prima e dopo l'introduzione della Nota 100 AIFA e sua successiva modifica. Inoltre, l'analisi delle schede di segnalazione presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per la Regione Toscana ha permesso di descrivere gli eventi avversi (*adverse drug events*, ADEs) che sono stati riportati per questi farmaci e di valutare se l'andamento delle prescrizioni fosse associato a problemi di *safety*.

Lo studio è registrato nel Catalogo EMA (EUPAS1000001050) e lo script di esecuzione dello studio è disponibile presso il repository pubblicamente accessibile al seguente link https://github.com/CentroRegionaleFVToscana/antidiabetici.

Come siamo arrivati alla risposta

Studio di Farmacoutilizzazione

Per rispondere al quesito di ricerca, abbiamo condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo, basato sui flussi sanitari amministrativi della Regione Toscana custoditi presso l'Agenzia Regionale di Sanità (ARS), che coprono circa 3,7 milioni di assistiti (~6% della popolazione nazionale). La coorte è stata definita a partire da tutti i soggetti registrati in anagrafe sanitaria tra il 1° gennaio 2016 e il 31 dicembre 2025, e con almeno una dispensazione di un farmaco antidiabetico di interesse (DPP4i, SGLT2i, tirzepatide, GLP1-RA e relative associazioni precostituite ed estemporanee, individuati tramite le classi ATC previste dalla Nota 100 AIFA). Le dispensazioni sono state ricercate sia nel flusso delle prestazioni farmaceutiche convenzionate sia in quello dei farmaci erogati direttamente dalle strutture sanitarie.

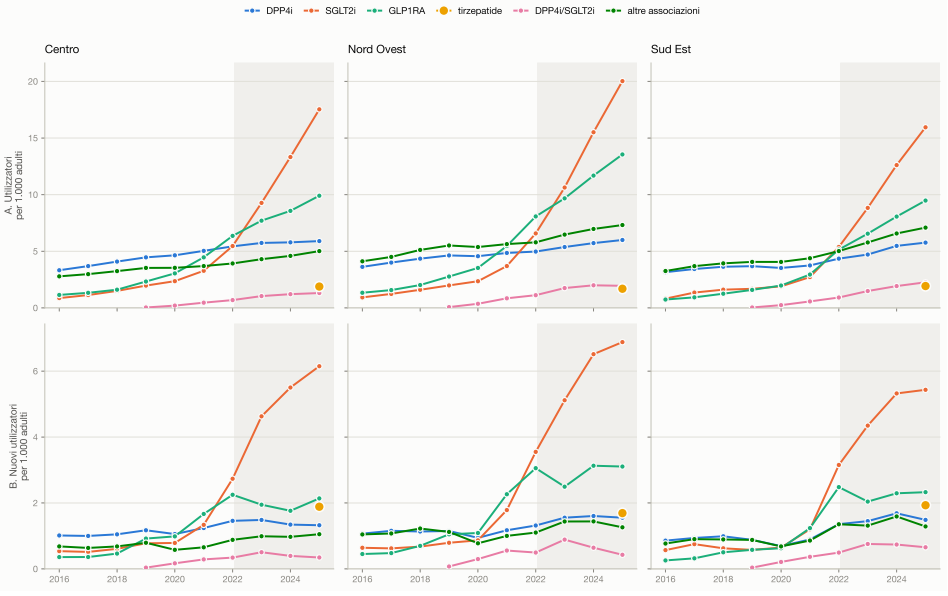
Per ciascun soggetto, alla data indice (prima dispensazione osservata nel periodo di studio), abbiamo rilevato età, sesso e Area Vasta di appartenenza.

Per ogni soggetto incluso abbiamo inoltre rilevato, nei due anni precedenti la data indice, le dispensazioni di metformina, di altri farmaci antidiabetici e di farmaci appartenenti a un'altra delle classi in studio, e la presenza delle comorbidità previste dalla scheda di valutazione della Nota 100, identificate nei flussi con gli algoritmi riportati nella **Tabella I** dell'**Appendice 1**. Le coorti sono definite per classe, e chi inizia due classi diverse entra in due coorti.

All'interno del periodo di studio abbiamo distinto tre periodi, in base all'evoluzione normativa: «pre-Nota 100», dal 1/1/2016 al 25/1/2022; «Nota 100», dal 26/1/2022 al 5/8/2025; «modifica Nota 100», dal 6/8/2025 al 31/12/2025 [4;5].

La **Figura 1** riporta, per ciascun anno dal 2016 al 2025 e per ciascuna Area Vasta, gli utilizzatori di ogni classe ogni 1.000 residenti adulti, cioè le persone con almeno una dispensazione nell'anno, già in trattamento o al primo uso (**pannello A**), e i soli nuovi utilizzatori (**pannello B**). In Toscana gli utilizzatori di SGLT2i passano da 0,9 per 1.000 adulti nel 2016 a 18,0 nel 2025, quelli di GLP1-RA da 1,1 a 11,1, quelli di DPP4i da 3,4 a 5,9. I nuovi utilizzatori di SGLT2i raddoppiano fra il 2021 e il 2022, da 1,5 a 3,1 per 1.000, e continuano a crescere fino a 6,2 nel 2025; quelli di GLP1-RA salgono da 1,8 a 2,6 nel 2022 e restano poi fra 2,2 e 2,5. La tirzepatide, rimborsata dal 23 febbraio 2025, conta nel 2025 1,8 utilizzatori per 1.000 adulti. Le tre Aree Vaste seguono lo stesso andamento, con i valori più alti nel Nord Ovest per SGLT2i e GLP1RA (20,0 e 13,5 per 1.000 nel 2025).

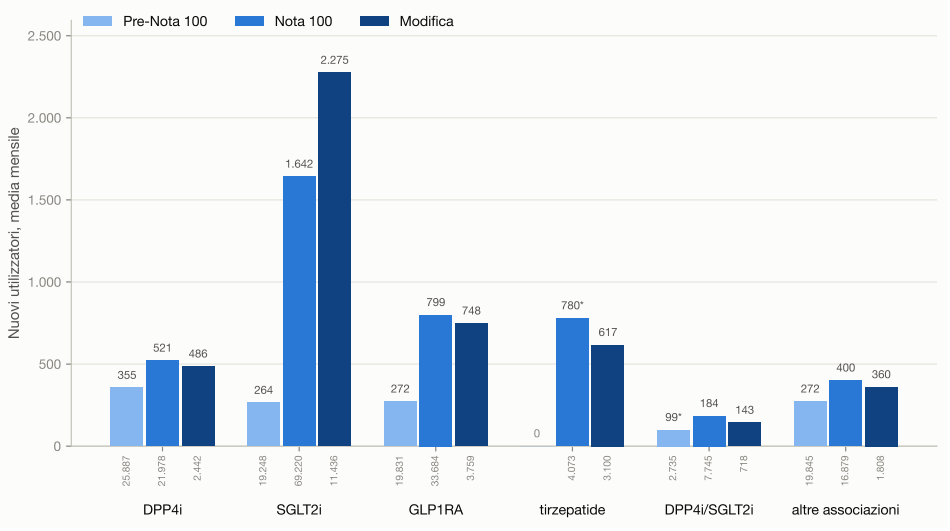
Figura 1
Utilizzatori prevalenti (A) e nuovi utilizzatori (B) di antidiabetici ogni 1.000 residenti adulti, per anno, classe e Area Vasta. Toscana, 2016-2025



Gli utilizzatori dell'anno comprendono chi era già in trattamento e chi lo inizia. L'area grigia indica il periodo della Nota 100 (26/1/2022-31/7/2025).

Poiché i tre periodi hanno durata diversa, per ciascuna classe abbiamo calcolato il numero medio mensile di nuovi utilizzatori, dividendo i nuovi utilizzatori del periodo per i mesi in cui la classe era rimborsabile: l'intero periodo per DPP4i, SGLT2i, GLP1-RA e altre associazioni (72,8, 42,2 e 5,0 mesi), i mesi dal 23 febbraio 2025 per la tirzepatide (5,2 nel periodo «Nota 100») [4] e quelli dal 6 ottobre 2019 per le associazioni DPP4i/SGLT2i (27,7 nel periodo «pre-Nota 100») [5]. La **Figura 2** presenta questi valori per classe e periodo.

Figura 2
Numero medio mensile di nuovi utilizzatori di antidiabetici per classe e periodo



Il numero di nuovi utilizzatori del periodo è diviso per i mesi in cui la classe era rimborsabile; per tirzepatide (dal 23/2/2025) e associazioni DPP4i/SGLT2i (dal 6/10/2019) i mesi sono meno di quelli del periodo e il valore è marcato con un asterisco. Sotto le barre il numero di nuovi utilizzatori del periodo.

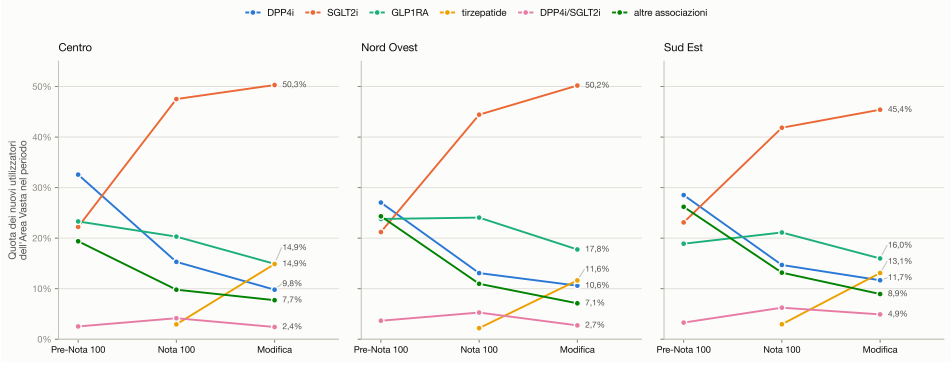
Dopo l'introduzione della Nota 100 i nuovi utilizzatori di SGLT2i passano da 264 a 1.642 al mese, oltre sei volte il valore precedente, e dopo la modifica salgono a 2.275 (+39%). I GLP1-RA passano da 272 a 799 e restano su valori simili nell'ultimo periodo (748). I DPP4i crescono in misura minore, da 355 a 521, e scendono a 486 dopo la modifica; le associazioni DPP4i/SGLT2i passano da 99 a 184 e poi a 143, le altre associazioni da 272 a 400 e poi a 360. La tirzepatide conta 780 nuovi utilizzatori al mese nei cinque mesi fra la rimborsabilità e la modifica della Nota, e 617 nei cinque mesi successivi.

Sommando le classi, i nuovi inizi di trattamento passano da 1.202 al mese prima della Nota 100 a 3.643 durante la Nota 100, circa il triplo, e a 4.628 dopo la modifica (+27%); in questa somma chi inizia due classi è contato due volte. Le variazioni osservate coincidono temporalmente con l'introduzione della Nota 100 e con i suoi successivi aggiornamenti. Tuttavia, trattandosi di un'analisi descrittiva i dati non permettono di stabilire la quota di variazione attribuibile alle modifiche normative.

La **Figura 3** mostra, per ciascuna Area Vasta (Centro, Nord Ovest e Sud Est) e per ciascun periodo, la quota dei nuovi utilizzatori di ogni classe sul totale dei nuovi utilizzatori delle classi considerate. L'andamento è sostanzialmente concordante nelle tre Aree Vaste. La quota degli SGLT2i, tra il 21% e il 23% prima della Nota 100, sale dopo la sua introduzione e nel periodo successivo alla modifica raggiunge il 50,3% al

Centro, il 50,2% nel Nord Ovest e il 45,4% nel Sud Est. Nello stesso arco la quota dei DPP4i scende dal 27-33% al 10-12% e quella delle altre associazioni dal 19-26% al 7-9%. La tirzepatide, assente prima della Nota 100, rappresenta nell'ultimo periodo fra l'11,6% e il 14,9% dei nuovi utilizzatori; la quota dei GLP1-RA resta fra il 19% e il 24% fino alla modifica e scende al 15-18% nell'ultimo periodo.

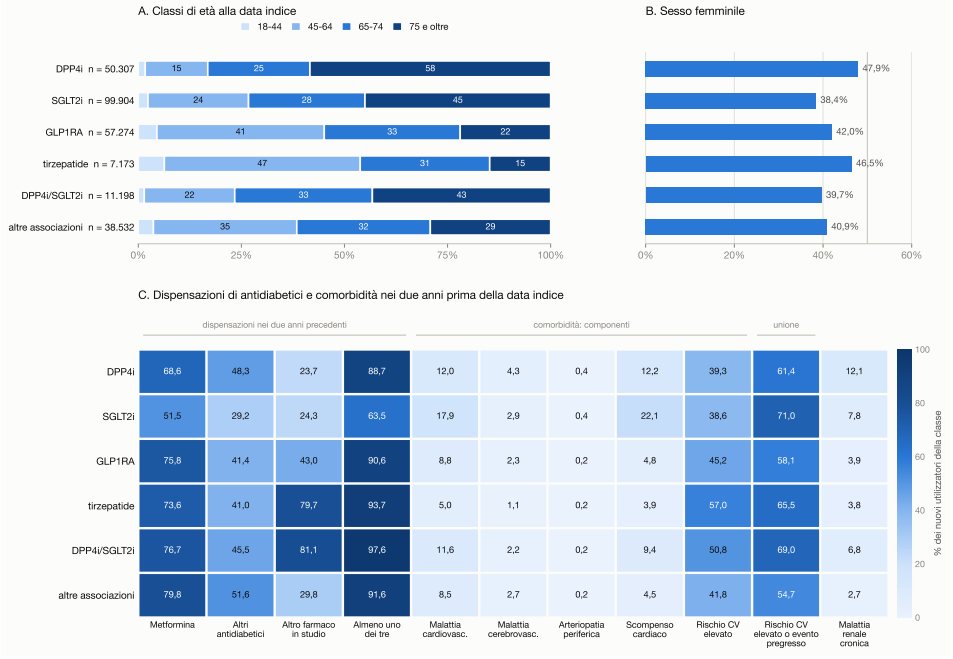
Figura 3
Quota dei nuovi utilizzatori di ciascuna classe sul totale dei nuovi utilizzatori delle classi considerate, per Area Vasta e periodo



Le quote descrivono la composizione dei nuovi utilizzatori: la quota di una classe può diminuire mentre il numero dei suoi nuovi utilizzatori resta simile o cresce, come accade per i GLP1-RA (**Figura 2**).

La **Figura 4** descrive i nuovi utilizzatori di ciascuna classe nell'intero periodo 2016-2025. I nuovi utilizzatori di DPP4i sono prevalentemente anziani, con il 58% di età pari o superiore a 75 anni, mentre fra quelli di GLP1-RA e di tirzepatide prevale la fascia tra 45 e 64 anni (41% e 47%) (**Figura 4A**). La quota di donne va dal 38,4% tra i nuovi utilizzatori di SGLT2i al 47,9% fra quelli di DPP4i (**Figura 4B**).

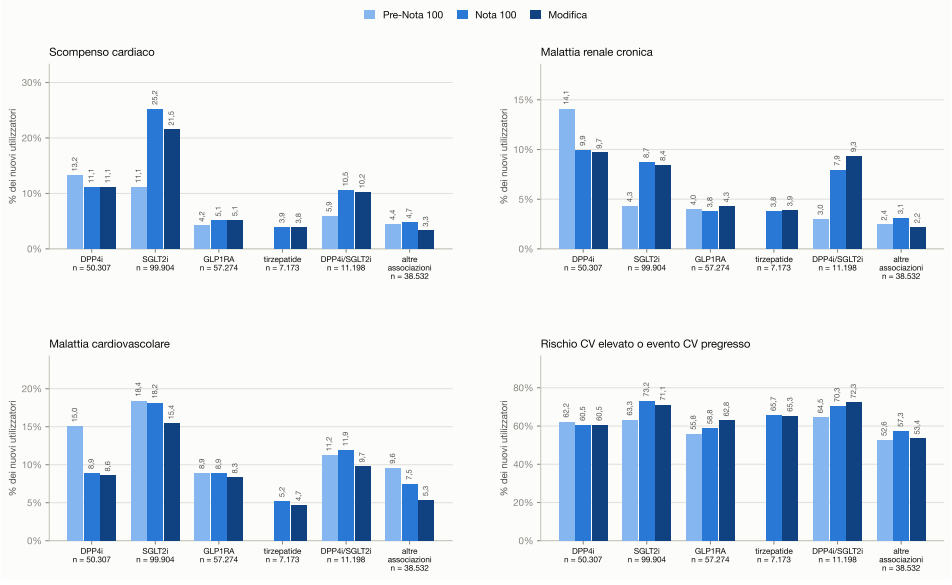
Figura 4
Caratteristiche dei nuovi utilizzatori di antidiabetici per classe, 2016-2025: classi di età alla data indice (A), sesso femminile (B), dispensazioni di antidiabetici e comorbidità nei due anni precedenti la data indice (C)



Le sei coorti sono definite per classe e sono parzialmente sovrapposte: chi inizia due classi entra in due coorti. «Almeno uno dei tre»: metformina, altri antidiabetici o un farmaco di un'altra delle classi in studio. Dentro ciascuna classe i numeri rappresentano le percentuali dei nuovi utilizzatori.

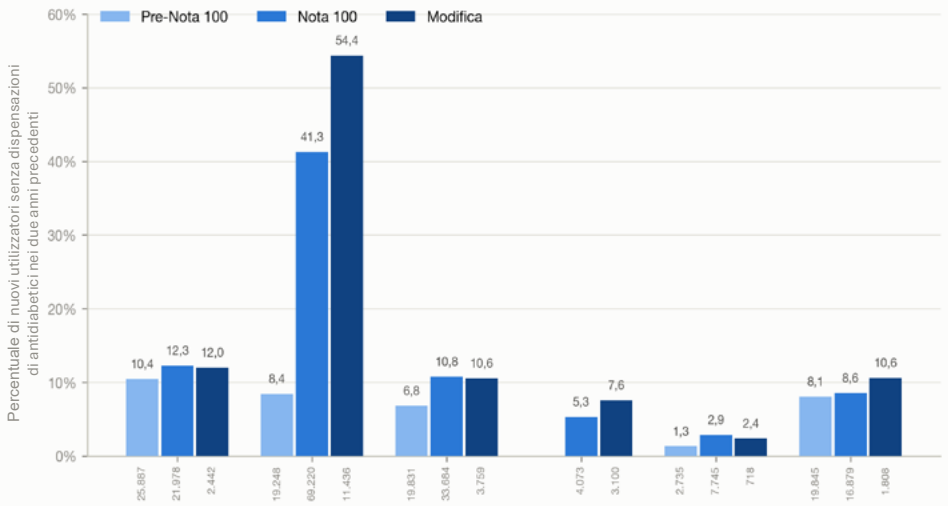
Nella **Figura 5** la quota di nuovi utilizzatori con scompenso cardiaco, malattia renale cronica, malattia cardiovascolare e rischio cardiovascolare elevato o evento cardiovascolare pregresso è riportata per classe e periodo. Le variazioni più marcate riguardano gli SGLT2i: lo scompenso cardiaco passa dall'11,1% prima della Nota 100 al 25,2% durante la Nota 100 (21,5% dopo la modifica), la malattia renale cronica dal 4,3% all'8,7% (8,4%) e il rischio cardiovascolare elevato o evento pregresso dal 63,3% al 73,2% (71,1%). Tra i nuovi utilizzatori di DPP4i diminuiscono la malattia renale cronica, dal 14,1% al 9,9% (9,7% dopo la modifica), e la malattia cardiovascolare, dal 15,0% all'8,9% (8,6%). Tra i nuovi utilizzatori di tirzepatide condizioni quali lo scompenso cardiaco, la malattia renale cronica e la malattia cardiovascolare restano fra il 3,8% e il 5,2% nei periodi "Nota 100" e "modifica Nota 100", mentre circa il 65% ha un rischio cardiovascolare elevato o un evento pregresso.

Figura 5
Quota di nuovi utilizzatori con scompenso cardiaco, malattia renale cronica, malattia cardiovascolare e rischio cardiovascolare elevato o evento cardiovascolare pregresso nei due anni precedenti la data indice, per classe e periodo



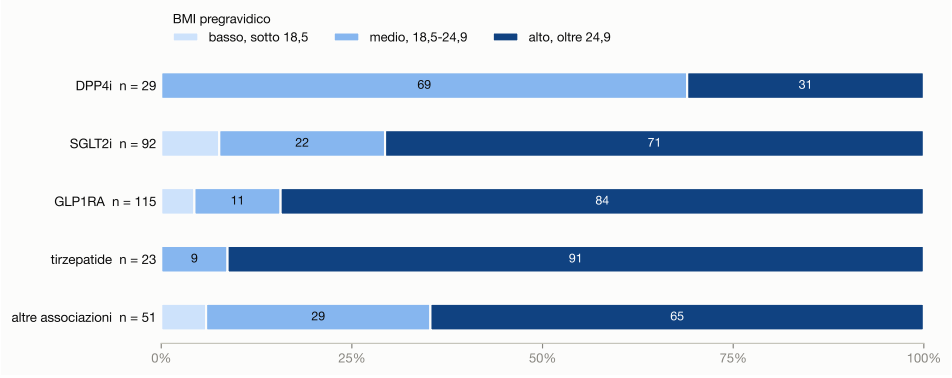
Nei due anni precedenti la data indice, una dispensazione di metformina riguarda fra il 69% e l'80% dei nuovi utilizzatori nelle diverse classi, con l'eccezione degli SGLT2i (51,5%). Quattro nuovi utilizzatori di tirzepatide su cinque (79,7%), e una quota simile fra quelli delle associazioni DPP4i/SGLT2i (81,1%), avevano ricevuto un farmaco di un'altra delle classi in studio; la quota è del 43,0% fra i GLP1-RA e fra il 24% e il 30% nelle altre classi. Il 36,5% dei nuovi utilizzatori di SGLT2i non aveva ricevuto alcun antidiabetico nei due anni precedenti, contro una quota fra il 2,4% e l'11,3% nelle altre classi (**Figura 4C**), e la quota cresce nel tempo, dall'8,4% prima della Nota 100 al 54,4% dopo la modifica (**Figura 6**). I flussi non permettono di distinguere fra persone con diabete di nuova diagnosi e persone che ricevono un SGLT2i per scompenso cardiaco o malattia renale cronica in assenza di diabete, un uso che la Nota 100, dedicata al diabete di tipo 2, non regola.

Figura 6
Quota di nuovi utilizzatori senza dispensazioni di metformina, di altri antidiabetici o di farmaci di un'altra delle classi in studio nei due anni precedenti la data indice, per classe e periodo. Sotto le barre il numero di nuovi utilizzatori del periodo.



In una sottopopolazione di nuove utilizzatrici con un parto registrato nel Certificato di Assistenza al Parto nei tre anni precedenti la data indice (315 in tutto, contate per classe) abbiamo descritto l'indice di massa corporea (*body mass index,* BMI) misurato all'inizio della gravidanza (**Figura 7**). Il BMI è stato calcolato utilizzando i dati di peso e altezza registrati prima della gestazione e categorizzato in basso (BMI<18,5; sottopeso), medio (BMI compreso tra 18,5-24,9; normopeso) e alto (BMI>24,9; sovrappeso-obesità) [6]. Il BMI era superiore a 24,9 nel 91% delle donne che hanno iniziato la tirzepatide, nell'84% di quelle che hanno iniziato un GLP1-RA, nel 71% per gli SGLT2i e nel 65% per le altre associazioni, contro il 31% delle nuove utilizzatrici di DPP4i. Il parto precede l'inizio del farmaco, quindi il dato non riguarda l'esposizione in gravidanza; la sottopopolazione è piccola e selezionata, e i flussi non indicano per quale motivo il farmaco sia stato prescritto (Figura 7).

Figura 7
BMI pregravidico delle nuove utilizzatrici con un parto registrato nel Certificato di Assistenza al Parto nei tre anni precedenti la data indice, per classe, periodi cumulati. Non riportata la classe DPP4i/SGLT2i, con cinque donne

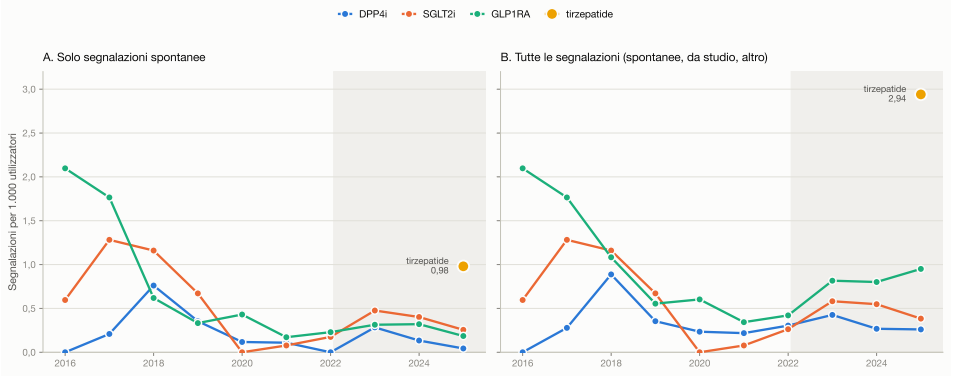


Studio di Farmacovigilanza

L'analisi dei dati di Farmacovigilanza è stata effettuata analizzando le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco raccolte per la Regione Toscana all'interno della RNF nel periodo 2016-2025 per i principi attivi appartenenti alle classi di interesse. Dal 2016 al 2025 sono state raccolte un totale di 425 schede di segnalazione, 48,9% riferite a soggetti di sesso femminile, con un'età media di 67 anni (64% over 65 anni d'età). Delle 425 schede totali, 151 (35%) riportano come farmaco sospetto un principio attivo appartenente alla classe dei GLP1-RA, 106 (25%) un principio attivo appartenente alla classe degli SGLT-2i, 59 (14%) alla classe dei DPP4i e 21 (5%) riferite alla tirzepatide. In media, i pazienti erano esposti ad una media di 1 farmaco sospetto e 2 farmaci concomitanti, per una media complessiva di 4 farmaci. In linea con i dati riportati nelle schede tecniche dei vari farmaci, fra gli ADEs maggiormente riportati troviamo nausea e vomito per gli GLP1-RA, infezione urinaria e astenia per gli SGLT-2i, ipoglicemia e pemfigoide bolloso per i DPP4i, nausea e capogiro per la tirzepatide. Lo studio del nesso di causalità ha permesso di identificare come "possibilmente" e "probabilmente" correlati all'utilizzo dei farmaci rispettivamente il 74 e il 26% degli ADEs riportati nelle schede di segnalazione.

La **Figura 8** mostra l'andamento annuale del tasso di segnalazione di sospette reazioni avverse per 1.000 utilizzatori delle principali classi di antidiabetici: il pannello A considera le sole segnalazioni spontanee, il pannello B anche quelle provenienti da studi. Il denominatore è costituito dagli utilizzatori annuali della classe in Toscana; sono state incluse le 337 schede attribuibili a una singola classe farmacologica, escludendo le associazioni di più principi attivi.

Figura 8
Tasso di segnalazione di sospette reazioni avverse ogni 1.000 utilizzatori, per anno e classe: solo segnalazioni spontanee (A), segnalazioni spontanee e da studio (B)



Schede attribuibili a una sola classe (337 su 425). L'area grigia indica gli anni dall'introduzione della Nota 100.

Per le sole segnalazioni spontanee si osserva nel complesso una riduzione dei tassi nel periodo di studio. I GLP1-RA presentano i valori più elevati nei primi anni (circa 2,1 per 1.000 utilizzatori nel 2016 e 1,8 nel 2017), seguiti da una marcata diminuzione. Per gli SGLT2i il tasso, superiore a 1 per 1.000 nel 2017-2018, si riduce progressivamente e rimane generalmente inferiore a 0,5 negli anni recenti. I DPP4i mostrano valori più contenuti, con un picco nel 2018 e livelli bassi successivamente. Nel 2025 la tirzepatide registra un tasso di circa 0,98 per 1.000 utilizzatori.

Includendo le segnalazioni da studi (pannello B), i tassi risultano più elevati soprattutto negli anni recenti, in particolare per GLP1-RA e tirzepatide: quest'ultima raggiunge nel 2025 un tasso complessivo di 2,94 per 1.000, nettamente superiore a quello delle sole segnalazioni spontanee. Anche per i GLP1-RA si osserva, dal 2022, un incremento del tasso complessivo non altrettanto evidente nella segnalazione spontanea.

Nel complesso, l'aumento delle segnalazioni complessive negli anni recenti non corrisponde necessariamente a un aumento della segnalazione spontanea, ma risente in misura rilevante del crescente contributo delle segnalazioni da studi. L'andamento temporale dei dati di farmacovigilanza va quindi interpretato distinguendo la fonte della segnalazione e non può essere considerato, da solo, un indicatore diretto di peggioramento del profilo di sicurezza dei farmaci.

Risposta alla domanda

Fra il 2016 e il 2025, in Toscana, l'uso dei farmaci antidiabetici considerati è cresciuto: gli utilizzatori di SGLT2i sono passati da meno di 1 a 18 ogni 1.000 adulti e quelli di GLP1-RA da 1 a 11. Dopo l'introduzione della Nota 100, nel 2022, i

nuovi inizi di trattamento sono passati da circa 1.200 a circa 3.600 al mese, e dopo la sua modifica a circa 4.600. La crescita maggiore riguarda gli SGLT2i, i cui nuovi utilizzatori hanno più spesso scompenso cardiaco, malattia renale cronica o rischio cardiovascolare elevato e, in misura crescente, non avevano ricevuto antidiabetici nei due anni precedenti. La tirzepatide, rimborsata dal febbraio 2025, è stata iniziata da 780 persone al mese, e quattro su cinque avevano già ricevuto un altro dei farmaci in studio. L'andamento è stato simile nelle tre Aree Vaste.

Il tasso di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse è rimasto dal 2019 sotto 1 ogni 1.000 utilizzatori in tutte le classi e si è ridotto nel tempo, quindi la crescita dell'uso non si è accompagnata a un aumento della segnalazione spontanea; l'aumento delle segnalazioni complessive negli ultimi anni dipende soprattutto da quelle nate da studi. Questi dati descrivono l'evoluzione dell'utilizzo dei farmaci, ma trattandosi di un'analisi osservazionale descrittiva, non permettono di giudicare l'appropriatezza delle singole prescrizioni né di stabilire una relazione causale tra le variazioni osservate e l'introduzione o l'aggiornamento della Nota 100.

Riferimenti bibliografici

[1] Gieroba B, Kryska A, Sroka-Bartnicka A. Type 2 diabetes mellitus - conventional therapies and future perspectives in innovative treatment. Biochem Biophys Rep. 2025 May 2;42:102037

[2] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Attivazione della prescrizione informatizzata dei farmaci in Nota 100 da parte dei Medici di Medicina Generale tramite il sistema TS. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-della-prescrizione-informatizzata-dei-farmaci-in-nota-100-da-parte-dei-medici-di-medicina-generale-tramite-il-sistema-ts

[3] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale OsMed (2024). Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2024

[4] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Comunicazione del 24 febbraio 2025 sulla rimborsabilità di Mounjaro (tirzepatide) dal 23 febbraio 2025. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/farmaci-diabete-mellito-tipo-2-rimborsabilita-tirzepatide

[5] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina n. 1377/2019 del 16 settembre 2019, riclassificazione del medicinale per uso umano «Qtern» (saxagliptin/dapagliflozin). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale n. 234 del 5 ottobre 2019.

[6] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Obesità - Informazioni generali. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/obesita/

Appendice

Tabella I. Elenco delle patologie considerate nello schema prescrittivo della NOTA 100 AIFA e rispettivi algoritmi di identificazione

Patologia	Componenti della patologia secondo Nota 100 AIFA	Descrizione algoritmo d'identificazione	Codici*
Malattia cardiovascolare	cardiopatia ischemica e coronaropatia[1]	≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] OR ≥2 [FED/SPF], nei 2 anni precedenti la data indice	SPF/FED: ATC C01DA SDO: ICD9CM 410*-414* SEA: ICD9CM 414
	infarto miocardico acuto[2]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 410*
	bypass aortocoronarico[2]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9PROC 36.10-36.19
	procedura di rivascolarizzazione coronarica/ angioplastica coronarica[3]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9PROC 00.66, 36.06, 36.07
Malattia cerebrovascolare	pregresso ictus[1,2]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 430, 431, 432, 433. x1, 434.x1 , 436
	attacco ischemico transitorio[4]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 435*
	rivascolarizzazione carotidea[3]	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9PROC 00.61, 00.63
Arteriopatia periferica[2]		≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 440.1, 440.2, 440.3, 440.8, 440.9
Rischio CV elevato in assenza di malattia CV conclamata (definita come malattia cardiovascolare OR malattia cerebrovascoalre OR arteriopatia periferica)	Danno vascolare aterosclerotico documentato**§**	≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 440.0, 433.x0
	Danno a organo target**§**	≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] nei 2 anni precedenti la data indice	SEA: CMN 023, 0031 SDO: ICD9CM 250.4*, 362.0, 429.3
	Fattori di rischio: ALMENO 3 TRA a. età >50 anni b. dislipidemia c. obesità[4] d. ipertensione[1] e. fumo di sigaretta[4]	a. anagrafe sanitaria, alla data indice b. ≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] nei due anni precedenti la data indice OR ≥ 2 [FED/SPF] nell'anno precedente c. ≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice d. ≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] OR ≥ 2 [FED/SPF], nei 2 anni precedenti la data indice e. ≥ 1 [SDO] nei 2 anni precedenti la data indice	a. età >50 anni b. FED/SPF: ATC ATC C10* SDO: ICD9CM 272.0, 272.1, 272.3, 272.4 SEA: CMN 025 c. SDO: ICD9CM 278.0*, 278.1, 278.8, 649.1*, 649.2*, V45.86 d. FED/SPF: ATC C09*, C02*, C07*, C08C SDO: ICD9CM 401*, 402*, 403*, 404*, 405*, 362.11 SEA: ICD9CM 000, 401, 402, 403, 404, 405 e. SDO: ICD9CM 305.1

Tabella I *(segue)*. Elenco delle patologie considerate nello schema prescrittivo della NOTA 100 AIFA e rispettivi algoritmi di identificazione

Patologia	Componenti della patologia secondo Nota 100 AIFA	Descrizione algoritmo d'identificazione	Codici*
Scompenso cardiaco#[1,2]		≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] nei 2 anni precedenti la data indice	SDO: ICD9CM 428*, 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93 SEA: ICD9CM 428
Malattia renale cronica#[1]		≥ 1 tra [SDO] OR [SEA] OR [FED/SPF] ([Alg1] OR [Alg2]) nei 2 anni precedenti la data indice	SPF/FED: [Alg1] ATC C09C* AND C09B* AND M04AA01 SPF/FED: [Alg2] ATC B03XA01 OR V03AE03 OR V03AE02 OR V03AE01 OR H05BX02 OR B03XA02 OR H05BX01 SDO: ICD9CM 582.0*, 582.1*, 582.2*, 582.3*, 582.4*, 582.5*, 582.6*, 582.7*, 582.8*, 582.9*, 581*, 753.1*, 590.00, 590.01, 589.0*, 585*, 586* SEA: ICD9CM 585

I codici di diagnosi ICD9CM saranno ricercati tra le diagnosi registrate in qualsiasi posizione.

§ Per evitare sovrapposizioni tra le diverse categorie cliniche previste dalla Nota 100, gli algoritmi utilizzati per identificare il danno vascolare aterosclerotico documentato e il danno d'organo target sono stati costruiti escludendo i codici diagnostici, di esenzione e farmaceutici già impiegati per l'identificazione delle altre condizioni presentate in tabella, in particolare della malattia cardiovascolare conclamata, dell'ipertensione arteriosa e della malattia renale cronica.

criteri inclusi nella Scheda di valutazione e prescrizione Nota 100 AIFA prima versione 2022, validi per la prescrizione di SGLT2i.

[1] Algoritmo MaCro ARS Toscana (https://www.ars.toscana.it/files/algoritmi_macro.pdf)

[2] Indicatore PrOsE ARS Toscana (https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintprosero-aggiornamenti-sugli-indicatori-di-esito-per-ospedale-e-per-residenza-in-toscana-quali-mortalita-riammissioni-e-volumi?dettaglio=ric_geo_prosero&par_top_geografia=090&provenienza=home_tasti&utm)

[3] Regione Toscana "Regole per la codifica delle diagnosi e degli interventi chirurgici e procedure diagnostiche e terapeutiche" (https://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5094277&nomeFile=Delibera_n.1237_del_22-12-2014-Allegato-A)

[4] Ministero della Salute "Elenco Sistematico delle Malattie" (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2251_ulterioriallegati_ulteriореallegato_2_alleg.pdf)

SEZIONE 2

FARMACI ANTIBIOTICI:

- **Prescrizioni antibiotiche in medicina generale prima e dopo la diagnosi di HIV: uno studio europeo**
- **Utilizzo di nuovi antibiotici e isolati microbiologici in ospedale: proposta di indicatori di appropriatezza d'uso**
- **Evidenze *real-world* sull'associazione tra vaccinazione antinfluenzale e prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica in toscana dal 2019 al 2024**
- **Antibiotici e infezioni sessualmente trasmesse: chi ricorre all'automedicazione e perché?**
- **Doxy-pep: come viene utilizzata per la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse in Italia?**

Quali differenze si osservano nelle prescrizioni di antibiotici in medicina generale prima e dopo una diagnosi di HIV?

Come possiamo tener conto dell'epidemiologia delle resistenze nei singoli ospedali per valutare la qualità dell'uso degli antibiotici?

I bambini vaccinati contro l'influenza ricevono meno prescrizioni di antibiotici dei bambini non vaccinati?

In quali circostanze si ricorre all'automedicazione con antibiotici per le infezioni sessualmente trasmesse e quali persone la riferiscono più frequentemente?

Come viene utilizzata la profilassi post-esposizione con doxiciclina (DoxyPEP) nella comunità LGBTQIA+ in Italia e attraverso quali percorsi viene ottenuta?

PRESCRIZIONI ANTIBIOTICHE IN MEDICINA GENERALE PRIMA E DOPO LA DIAGNOSI DI HIV: UNO STUDIO EUROPEO

Pietro Ferrara, Lorenzo G. Mantovani – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza & Laboratorio di Sanità Pubblica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
Ippazio C. Antonazzo – Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e della Prevenzione, Università di Ferrara, Ferrara
Mariapaola Marconi – UO Farmacia Ospedaliera, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
Caroline Eteve-Pitsaer, Claire Paris – Cegedim Health Data, Boulogne-Billancourt, Francia
Carlos Iglesias – Cegedim Health Data, Barcelona, Spagna
Elena Zanzottera Ferrari, Pasquale Palladino – Cegedim Health Data, Milano, Italia
Davide Rozza, Marco Paccini, Giampiero Mazzaglia – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza

Domanda

Quali differenze si osservano nelle prescrizioni di antibiotici in medicina generale prima e dopo una diagnosi di HIV?

Contesto della domanda

Grazie all'efficacia delle terapie antiretrovirali, l'HIV è oggi una condizione cronica che richiede un'assistenza continuativa, nella quale la medicina generale affianca sempre più frequentemente i servizi specialistici [1-4]. Le persone con HIV possono tuttavia presentare una maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche, in relazione alla persistenza di alterazioni del sistema immunitario e alla presenza di altre patologie croniche [5, 6].

Gli antibiotici possono quindi essere prescritti con maggiore frequenza sia per il trattamento di infezioni acute sia, in specifiche situazioni cliniche, a scopo di profilassi [7,8]. Una maggiore esposizione agli antibiotici è rilevante anche dal punto di vista della sanità pubblica, perché può aumentare la pressione selettiva che favorisce la comparsa e la diffusione di batteri resistenti agli antimicrobici [9].

Nonostante questo, le informazioni sull'uso degli antibiotici nelle persone con HIV nel contesto della medicina generale europea sono ancora limitate [7]. In particolare, è poco descritto l'andamento delle prescrizioni nel periodo che precede e segue la registrazione della diagnosi di HIV e quanto questo differisca rispetto alle persone senza una diagnosi registrata di HIV. Analizzare questi aspetti nella pratica clinica reale consente di descrivere il carico di prescrizioni antibiotiche, le classi di farmaci maggiormente utilizzate e le eventuali differenze tra diversi sistemi sanitari europei.

Come siamo arrivati alla risposta

Per rispondere alla domanda, sono stati analizzati i dati delle cartelle cliniche elettroniche della medicina generale raccolti nei database THIN® (The Health Improvement Network) di Italia, Regno Unito e Spagna. Lo studio ha considerato il periodo 2010-2022 e ha incluso 4.453 persone adulte con una nuova diagnosi registrata di HIV, confrontate con 21.861 persone senza diagnosi registrata di HIV, selezionate dalla stessa popolazione e appaiate per età, sesso e paese di residenza.

Per ogni persona sono state esaminate le prescrizioni di antibiotici nei tre anni precedenti e nei tre anni successivi alla data della diagnosi registrata di HIV. Per le persone del gruppo di confronto, il periodo di osservazione è stato definito prendendo come riferimento la data di diagnosi della persona con HIV a cui erano state abbinate, così da confrontare le prescrizioni negli stessi intervalli temporali.

L'utilizzo degli antibiotici è stato descritto attraverso il tasso di prescrizione, espresso come numero di prescrizioni per 1.000 anni-persona, una misura che consente di tenere conto delle differenze nella durata dell'osservazione tra le persone incluse nello studio. Le analisi hanno inoltre considerato il Paese, l'età, il sesso.

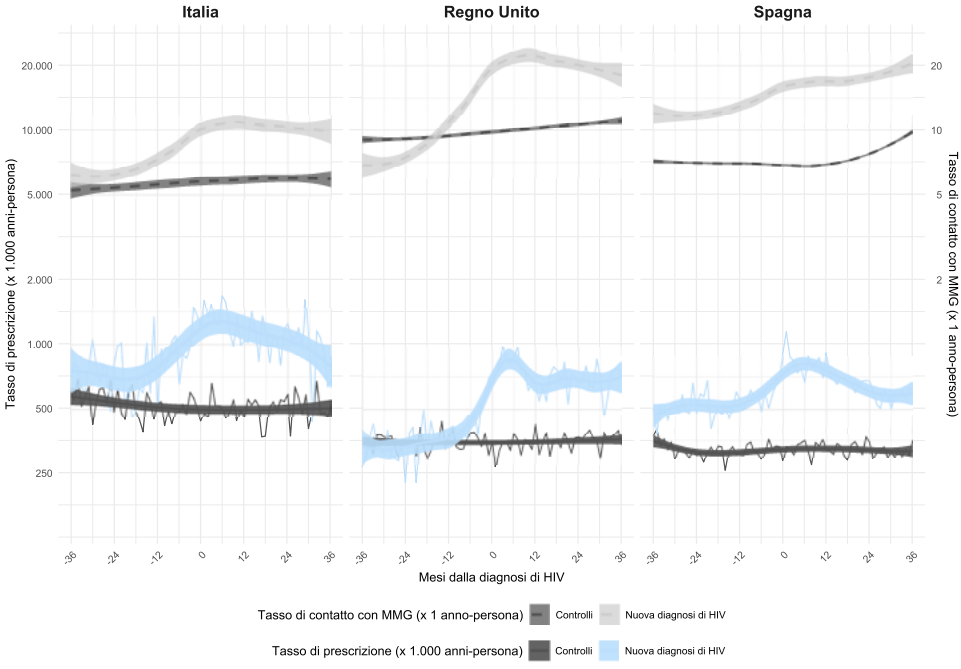
Per comprendere meglio quali antibiotici venissero prescritti, le prescrizioni sono state analizzate per principali classi farmacologiche e secondo la classificazione AWaRe dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questa distingue gli antibiotici in tre categorie: *Access*, che comprende quelli generalmente utilizzati come prima scelta quando indicati; *Watch*, che include antibiotici con maggiore potenziale di selezione di resistenze e per i quali è raccomandata una particolare attenzione nell'impiego; e *Reserve*, destinati principalmente a situazioni cliniche selezionate, in particolare in presenza di infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti [9,10].

L'osservazione mese per mese mostra una diversa traiettoria delle prescrizioni nei due gruppi (**Figura 1**). Nelle persone con una nuova diagnosi registrata di HIV, il tasso di prescrizione tende ad aumentare avvicinandosi alla data della diagnosi, raggiunge i valori più elevati nel periodo immediatamente successivo e successivamente diminuisce. Anche dopo questa riduzione, i livelli rimangono generalmente superiori a quelli osservati nel gruppo di confronto. Questo andamento è visibile nei tre Paesi, pur con differenze nei valori assoluti. L'Italia presenta i livelli di prescrizione più elevati, mentre Spagna e Regno Unito mostrano valori inferiori. Le linee tratteggiate riportano, come informazione di contesto, la frequenza dei contatti con il medico di medicina generale.

Nel complesso, le persone con una nuova diagnosi registrata di HIV presentano un numero di prescrizioni antibiotiche superiore rispetto al gruppo di confronto (**Tabella 1**). Nei tre anni precedenti la diagnosi sono state osservate 493,6 prescrizioni per 1.000 anni-persona, rispetto a 382,5 nelle persone senza una diagnosi registrata di HIV. Nei tre anni successivi, il tasso aumenta a 745,0 prescrizioni per 1.000 anni-

persona, mentre nel gruppo di confronto rimane sostanzialmente stabile, pari a 366,9 per 1.000 anni-persona. Le differenze sono presenti in tutti e tre i Paesi, ma con livelli di prescrizione diversi. L'Italia presenta i tassi più elevati, con un aumento da 735,9 a 1.204,7 prescrizioni per 1.000 anni-persona prima e dopo la diagnosi. Nel Regno Unito i tassi passano da 412,7 a 708,4 e in Spagna da 510,5 a 708,6. La Tabella 1 evidenzia differenze nei tassi di prescrizione in relazione all'età e al sesso, con valori generalmente più elevati dopo la diagnosi soprattutto nelle persone di età più avanzata e nel sesso femminile. La tabella mostra inoltre l'andamento delle prescrizioni nei diversi periodi prima e dopo la data indice e la loro distribuzione secondo la classificazione AWaRe, distinguendo gli antibiotici nelle categorie *Access*, *Watch* e *Reserve*.

Figura 1
Tassi mensili di prescrizione di antibiotici e di contatto con il medico di medicina generale nei tre anni prima e dopo la data indice, per Paese



Nota: La data indice corrisponde alla data di registrazione della diagnosi di HIV nelle persone con una nuova diagnosi; per il gruppo di confronto è stata utilizzata la stessa data della persona con HIV abbinata. Le linee colorate rappresentano i tassi di prescrizione di antibiotici, espressi per 1.000 anni-persona, mentre le linee grigie rappresentano i tassi di contatto con il medico di medicina generale (MMG), espressi per anno-persona. Un contatto con il MMG è stato definito come una giornata nella quale risultava registrata almeno una prestazione sanitaria o attività clinica nella cartella elettronica. In Spagna, l'aumento dei contatti con il MMG osservato verso la fine del periodo di follow-up deve essere interpretato con cautela, poiché la disponibilità dei dati inizia più tardi rispetto agli altri Paesi e il numero di persone ancora in osservazione si riduce progressivamente.

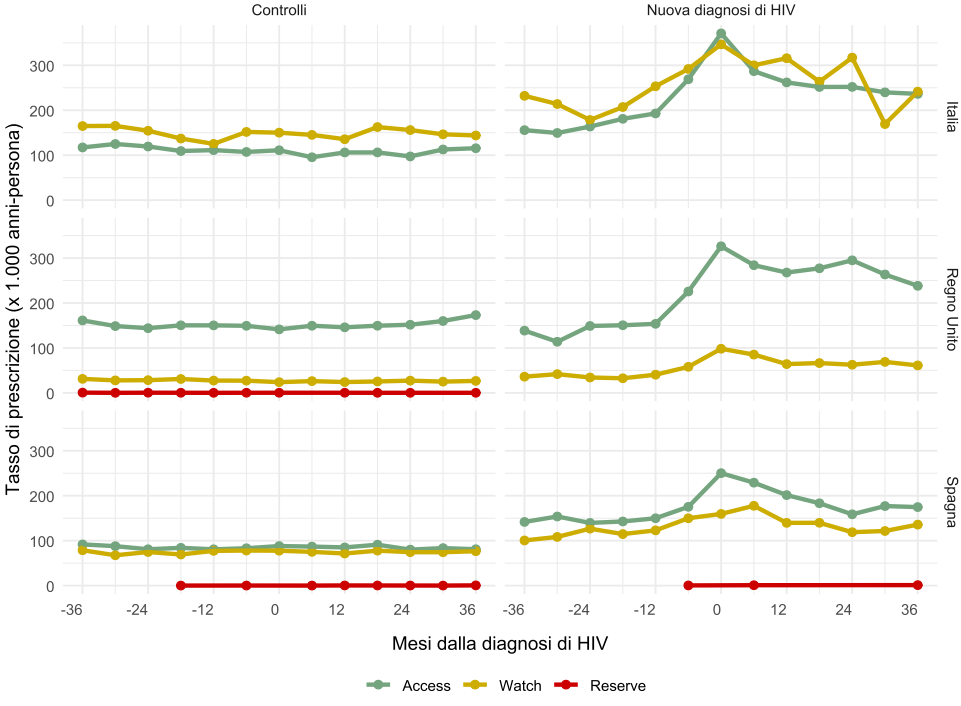
Tabella 1
Tassi di prescrizione antibiotica prima e dopo la data indice, complessivamente e per sottogruppi (ID: data di registrazione della diagnosi di HIV nelle persone con una nuova diagnosi; nel gruppo di confronto, data corrispondente a quella della persona con HIV a cui ciascuna persona era stata abbinata)

Popolazione	Gruppo (Persone con nuova diagnosi di HIV /Gruppo di confronto)	Prescrizioni antibiotiche pre-ID	Prescrizioni antibiotiche post-ID	Anni-persona pre-ID	Anni-persona post-ID	Tasso di prescrizione pre-ID (per 1.000 anni-persona) [intervallo di confidenza al 95%]	Tasso di prescrizione post-ID (per 1.000 anni-persona) [intervallo di confidenza al 95%]
Globale	Nuova diagnosi di HIV	6.039	11.135	12.234	14.946	493,6 [481,3–506,2]	745,0 [731,2–759,0]
Globale	Gruppo di confronto	21.605	27.478	56.485	74.902	382,5 [377,4–387,6]	366,9 [362,5–371,2]
Paese							
Italia	Nuova diagnosi di HIV	755	1.324	1.026	1.099	735,9 [684,3–790,3]	1.204,7 [1.140,7–1.271,4]
Italia	Gruppo di confronto	2.629	2.961	4.611	5.454	570,2 [548,6–592,4]	542,9 [523,5–562,8]
Regno Unito	Nuova diagnosi di HIV	1.848	3.868	4.478	5.460	412,7 [394,1–431,9]	708,4 [686,3–731,1]
Regno Unito	Gruppo di confronto	8.854	10.232	20.360	27.102	434,9 [425,9–444,0]	377,5 [370,3–384,9]
Spagna	Nuova diagnosi di HIV	3.436	5.943	6.730	8.387	510,5 [493,6–527,9]	708,6 [690,7–726,8]
Spagna	Gruppo di confronto	10.122	14.285	31.514	42.346	321,2 [315,0–327,5]	337,3 [331,8–342,9]
Classe di età							
18-29	Nuova diagnosi di HIV	461	796	2.109	1.180	218,6 [199,1–239,5]	674,6 [628,5–723,1]
30-44	Nuova diagnosi di HIV	1.654	3.534	2.897	5.183	570,9 [543,7–599,1]	681,8 [659,5–704,7]
45-64	Nuova diagnosi di HIV	3.305	5.787	6.068	7.679	544,7 [526,2–563,6]	753,6 [734,3–773,3]
65+	Nuova diagnosi di HIV	619	1.018	1.160	904	533,6 [492,4–577,4]	1.126,1 [1.058,0–1.197,5]
18-29	Gruppo di confronto	1.610	1.906	9.281	6.749	173,5 [165,1–182,2]	282,4 [269,9–295,4]
30-44	Gruppo di confronto	7.108	8.709	13.578	25.880	523,5 [511,4–535,8]	336,5 [329,5–343,7]
45-64	Gruppo di confronto	10.840	14.159	28.023	37.871	386,8 [379,6–394,2]	373,9 [367,7–380,1]
65+	Gruppo di confronto	2.047	2.704	5.603	4.402	365,3 [349,7–381,5]	614,3 [591,3–637,9]
Sesso							
Femminile	Nuova diagnosi di HIV	2.082	3.622	3.937	3.744	528,8 [506,4–552,0]	967,4 [936,2–999,4]
Maschile	Nuova diagnosi di HIV	3.957	7.513	8.297	11.202	476,9 [462,2–492,0]	670,7 [655,6–686,0]
Femminile	Gruppo di confronto	7.553	9.640	18.156	18.609	416,0 [406,7–425,5]	518,0 [507,7–528,5]
Maschile	Gruppo di confronto	14.052	17.838	38.329	56.293	366,6 [360,6–372,7]	316,9 [312,2–321,6]
Anni dalla data indice (pre o post)							
All'ID	Nuova diagnosi di HIV	2.670		4.452		599,7 [577,2–622,9]	
1	Nuova diagnosi di HIV	2.179	3.631	3.588	3.913	607,3 [582,1–633,3]	927,9 [898,0–958,6]
2	Nuova diagnosi di HIV	2.038	2.658	5.165	3.481	394,6 [377,6–412,1]	763,6 [734,8–793,2]
3	Nuova diagnosi di HIV	1.822	2.176	3.481	3.100	523,4 [499,7–548,0]	701,9 [672,7–732,1]
All'ID	Gruppo di confronto	7.502		21.205		353,8 [345,8–361,9]	
1	Gruppo di confronto	7.291	7.257	17.148	19.689	425,2 [415,5–435,1]	368,6 [360,1–377,2]
2	Gruppo di confronto	7.284	6.715	24.104	17.935	302,2 [295,3–309,2]	374,4 [365,5–383,5]
3	Gruppo di confronto	7.030	6.004	15.233	16.073	461,5 [450,8–472,4]	373,5 [364,2–383,1]
Categoria AWaRe							
Access	Nuova diagnosi di HIV	3.772	7.087	12.234	14.946	308,3 [298,6–318,3]	474,2 [463,2–485,3]
Watch	Nuova diagnosi di HIV	2.239	3.981	12.234	14.946	183,0 [175,5–190,8]	266,4 [258,1–274,8]
Reserve	Nuova diagnosi di HIV	0	3	12.234	14.946	0,0 [0,0–0,6]	0,2 [0,0–0,6]
Access	Gruppo di confronto	14.052	17.503	56.485	74.902	248,8 [244,7–252,9]	233,7 [230,2–237,2]
Watch	Gruppo di confronto	7.526	9.933	56.485	74.902	133,2 [130,2–136,3]	132,6 [130,0–135,2]
Reserve	Gruppo di confronto	16	23	56.485	74.902	0,3 [0,2–0,5]	0,3 [0,2–0,5]

Nelle persone con una nuova diagnosi registrata di HIV aumentano dopo la diagnosi sia le prescrizioni di antibiotici *Access*, da 308,3 a 474,2 per 1.000 anni-persona, sia quelle di antibiotici *Watch*, da 183,0 a 266,4. Nel gruppo di confronto i tassi delle due categorie rimangono invece sostanzialmente stabili. Gli antibiotici classificati come *Reserve* risultano pressoché assenti in entrambi i gruppi (**Figura 2**).

Le prescrizioni si concentrano soprattutto in alcune classi di antibiotici, con differenze tra i tre Paesi (**Tabella 2**). Le penicilline presentano i tassi di prescrizione più elevati in Italia, Regno Unito e Spagna. Tra le altre classi, macrolidi e fluorochinoloni hanno un peso rilevante soprattutto in Italia e Spagna; le cefalosporine sono maggiormente prescritte in Italia, mentre le tetracicline hanno un peso maggiore nel Regno Unito rispetto agli altri Paesi. Considerando complessivamente i periodi prima e dopo la data indice, i tassi aumentano per diverse classi di antibiotici, con incrementi particolarmente evidenti per le penicilline e per sulfamidici e trimetoprim.

Figura 2
Tassi di prescrizione antibiotica per categoria AWaRe nei tre anni prima e dopo la data indice, per Paese



Nota: La data indice corrisponde alla data di registrazione della diagnosi di HIV nelle persone con una nuova diagnosi; per il gruppo di confronto è stata utilizzata la stessa data della persona con HIV abbinata. La classificazione AWaRe dell'Organizzazione Mondiale della Sanità distingue gli antibiotici in tre categorie: *Access*, che comprende gli antibiotici generalmente preferiti come prima scelta quando indicati; *Watch*, che include antibiotici con maggiore potenziale di selezione di resistenze e per i quali è raccomandato un monitoraggio più attento dell'utilizzo; e *Reserve*, destinati principalmente al trattamento di infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti. I tassi sono espressi come numero di prescrizioni per 1.000 anni-persona.

Tabella 2
Tassi di prescrizione antibiotica per classe di antibiotico, Paese e periodo rispetto alla data indice (ID: data di registrazione della diagnosi di HIV)

Antibiotico (cod. ATC: sistema di classificazione Anatomico Terapeutico Chimico)	Italia	Regno Unito	Spagna	Pre-ID	Post-ID
Cefalosporine - J01D[B-E]	143,78 [126,96–162,21]	6,57 [5,03–8,44]	26,19 [23,49–29,12]	25,18 [22,53–28,04]	30,44 [27,28–33,87]
Altri beta-lattamici - J01DF|J01DH|J01DI	0,00 [0,00–2,01]	0,00 [0,00–0,40]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,33]
Aminoglicosidi - J01G	1,09 [0,13–3,93]	0,00 [0,00–0,40]	0,31 [0,08–0,78]	0,23 [0,05–0,67]	0,27 [0,06–0,79]
Amfenicoli - J01B	5,99 [2,99–10,72]	0,00 [0,00–0,40]	0,00 [0,00–0,28]	0,23 [0,05–0,67]	0,72 [0,31–1,42]
Carbapenemi - J01DH	0,00 [0,00–2,01]	0,00 [0,00–0,40]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,33]
Antibatterici in associazione - J01R	0,00 [0,00–2,01]	0,00 [0,00–0,40]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,33]
Fluorochinoloni - J01MA	151,95 [134,64–170,87]	23,06 [20,07–26,36]	96,94 [91,68–102,43]	64,16 [59,90–68,65]	82,93 [77,65–88,48]
Glicopeptidi - J01XA	0,00 [0,00–2,01]	0,00 [0,00–0,40]	0,08 [0,00–0,43]	0,00 [0,00–0,28]	0,09 [0,00–0,50]
Derivati dell'imidazolo - J01XD|P01AB	5,99 [2,99–10,72]	14,87 [12,49–17,57]	8,73 [7,20–10,49]	7,25 [5,86–8,86]	15,18 [12,97–17,65]
Lincosamidi - J01FF	2,72 [0,88–6,35]	1,19 [0,59–2,12]	6,82 [5,47–8,39]	4,04 [3,03–5,29]	4,70 [3,51–6,16]
Macrolidi - J01FA	185,17 [166,01–205,94]	82,42 [76,68–88,48]	96,79 [91,53–102,28]	85,98 [81,03–91,15]	112,20 [106,05–118,62]
Monobattami - J01DF	0,00 [0,00–2,01]	0,00 [0,00–0,40]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,33]
Nitrofurani - J01XE	3,27 [1,20–7,11]	20,90 [18,06–24,06]	1,84 [1,18–2,73]	5,87 [4,64–7,34]	13,28 [11,22–15,61]
Altri antibatterici - J01XX	19,06 [13,28–26,51]	0,32 [0,07–0,94]	34,23 [31,13–37,55]	15,18 [13,15–17,44]	25,84 [22,93–29,01]
Penicilline - J01C	306,08 [281,30–332,47]	262,24 [251,93–272,87]	278,88 [269,90–288,09]	246,12 [237,70–254,76]	308,24 [297,98–318,76]
Polimixine - J01XB	0,00 [0,00–2,01]	0,00 [0,00–0,40]	0,08 [0,00–0,43]	0,00 [0,00–0,28]	0,09 [0,00–0,50]
Streptogramine - J01FG	0,00 [0,00–2,01]	0,00 [0,00–0,40]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,28]	0,00 [0,00–0,33]
Sulfamidici e Trimetoprim - J01E	104,57 [90,30–120,45]	44,07 [39,90–48,55]	40,66 [37,28–44,27]	21,29 [18,86–23,94]	77,06 [71,97–82,41]
Tetracicline - J01A	14,16 [9,25–20,75]	72,29 [66,93–77,98]	17,77 [15,55–20,20]	27,16 [24,41–30,13]	51,76 [47,61–56,18]
Farmaci antitubercolari - J04A	27,23 [20,21–35,90]	7,54 [5,88–9,53]	10,57 [8,88–12,48]	4,04 [3,03–5,29]	18,52 [16,07–21,24]

Risposta alla domanda

Nel contesto della medicina generale, le persone con una nuova diagnosi registrata di HIV presentano complessivamente tassi di prescrizione antibiotica più elevati rispetto alle persone senza una diagnosi registrata di HIV. La differenza è già presente nei tre anni precedenti la diagnosi e diventa più marcata nel periodo successivo. Le prescrizioni aumentano in prossimità della diagnosi, raggiungono i livelli più elevati nel primo anno successivo e successivamente diminuiscono, pur mantenendosi generalmente superiori a quelle osservate nel gruppo di confronto.

Questo andamento è stato osservato nei tre Paesi inclusi, sebbene con differenze nei livelli complessivi di prescrizione, più elevati in Italia. Le penicilline rappresentano la classe maggiormente prescritta, mentre la distribuzione delle altre classi varia tra i Paesi. Dopo la diagnosi aumentano sia gli antibiotici appartenenti alla categoria *Access* sia quelli della categoria *Watch* della classificazione AWaRe, mentre l'impiego degli antibiotici *Reserve* rimane molto limitato. La presenza di un andamento simile nei tre Paesi, pur in presenza di livelli assoluti differenti, indica che il fenomeno non è circoscritto a un singolo contesto assistenziale e sottolinea l'importanza di considerare le differenze tra sistemi sanitari nell'interpretazione dei dati prescrittivi.

Riferimenti bibliografici

[1] Assefa Y, Ooms G, Komatsu R, Woldeyohannes S, Gilks CF. The successful scaling-up of antiretroviral therapy globally has many lessons for advancing universal health coverage: progress at risk. Glob Health. 2025;22(1):16. doi:10.1186/s12992-025-01181-w

[2] El-Sadr WM, Platt J. The Promise of Integration of HIV Into Primary Care: Challenges and Opportunities. J Int AIDS Soc. 2026;29(3):e70093. doi:10.1002/jia2.70093

[3] Bruno SR, Poliseno M, Vichi F, et al. General Practitioners as partners for a shared management of chronic HIV infection: An insight into the perspectives of Italian People Living with HIV. Lavorgna L, ed. PLOS ONE. 2021;16(7):e0254404. doi:10.1371/journal.pone.0254404

[4] Martin-Iguacel R, Pedersen C, Llibre J, et al. Primary health care: an opportunity for early identification of people living with undiagnosed HIV infection. HIV Med. 2019;20(6):404-417. doi:10.1111/hiv.12735

[5] Htun ZM, Gul MH, Sadikot RT. Bacterial Infections in Patients Living with HIV. In: Kloc M, Kubiak JZ, Halasa M, eds. Intercellular and Interorganellar Transfer and Communication in Biology and Medicine. Vol 73. Results and Problems in Cell Differentiation. Springer International Publishing. 2024:537-549. doi:10.1007/978-3-031-62036-2_21

[6] Cai CW, Sereti I. Residual immune dysfunction under antiretroviral therapy. Semin Immunol. 2021;51:101471. doi:10.1016/j.smim.2021.101471

[7] Martin-Iguacel R, Pedersen C, Llibre JM, et al. Prescription of antimicrobials in primary health care as a marker to identify people living with undiagnosed HIV infection, Denmark, 1998 to 2016. Eurosurveillance. 2019;24(41). doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1900225

[8] Isosomppi S, Mutru M, Ollgren J, et al. Use of healthcare services preceding HIV diagnosis – missed opportunities for earlier diagnosis, Finland, 1996 to 2019. Eurosurveillance. 2025;30(18). doi:10.2807/1560-7917.ES.2025.30.18.2400610

[9] Zanichelli V, Sharland M, Cappello B, et al. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. Bull World Health Organ. 2023;101(04):290-296. doi:10.2471/BLT.22.288614

[10] World Health Organization. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. Published online July 26, 2023. Accessed August 2, 2026. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04

Utilizzo di nuovi antibiotici e isolati microbiologici in ospedale: proposta di indicatori di appropriatezza d'uso

Tommaso Manciulli, Silvia Forni, Guglielmo Arzilli, Fabrizio Gemmi
ARS Toscana

Domanda

Come possiamo tener conto dell'epidemiologia delle resistenze nei singoli ospedali per valutare la qualità dell'uso degli antibiotici?

Contesto della domanda

Il monitoraggio dei consumi antibiotici in ambito ospedaliero è una componente essenziale dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* (AMS) e delle strategie di contrasto all'antibiotico-resistenza, come delineato da WHO e dal Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR 2023-2025). Tradizionalmente a livello regionale o di ospedale, l'indicatore utilizzato a fini di valutazione rapporta le Defined Daily Dose (DDD) di antibiotico alle giornate di degenza complessive. Questo indicatore presenta un rilevante limite metodologico: non considera potenziali differenze tra ospedale sia di *case-mix* sia di epidemiologia microbiologica. Non è infatti corretto assumere che i pazienti ricoverati in ospedali o regioni differenti abbiano lo stesso rischio a priori di infezione da patogeni resistenti. Le strutture a più alta complessità (es. Terapie Intensive, Centri Trapianti) o quelle localizzate in territori caratterizzati da maggior circolazione di specifici germi possono presentare consumi di antibiotici non necessariamente legati a inappropriatezza prescrittiva, ma alla maggiore circolazione di germi resistenti.

L'obiettivo del presente lavoro è proporre una nuova misura di consumo di antibiotici in ambiente ospedaliero che tenga conto del rischio epidemiologico locale e sia in grado di riflettere in modo più affidabile la *stewardship* antibiotica ospedaliera. Negli ultimi anni i batteri multiresistenti sono diventati un problema a livello mondiale, in particolare in Toscana è in corso la diffusione di ceppi produttori di metallo-beta-lattamasi, prodotte tipicamente da batteri Gram negativi fermentanti (principalmente *Enterobacterales*) e non fermentanti (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) la cui proliferazione è favorita dall'uso di carbapenemi. Per combattere la crescente minaccia rappresentata dalla diffusione di questi ceppi multiresistenti sono stati recentemente introdotti nuovi inibitori delle betalattamasi accoppiati a betalattamici (nBL/BLI), tra cui si annoverano il ceftazidime/avibactam, il meropenem/

vaborbactam e l'imipenem/relebactam/cilastatina. Contemporaneamente rimangono di enorme rilievo le resistenze presenti nei batteri Gram positivi, in particolare gli stafilococchi meticillino-resistenti.

Come siamo arrivati alla risposta

Gli indicatori proposti sono orientati rispettivamente verso patogeni Gram-negativi, produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL/Amp-C), resistenti ai carbapenemi, e Gram-positivi resistenti a meticillina/vancomicina. L'idea è di rapportare i consumi alle sole giornate di degenza dei pazienti in cui sono stati rinvenuti isolati microbiologici con profilo di resistenza documentato nel ricovero corrente o in anamnesi integrando a livello individuale i dati delle SDO ai dati relativi ai referti microbiologici dei pazienti ricoverati. Di seguito sono disponibili le schede tecniche di definizione degli indicatori.

Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram negativi in caso di resistenza ai carbapenemi per 100 giorni di degenza eligibili

Razionale: i carbapenemi (imipenem, meropenem, ertapenem) sono i principali agenti utilizzati nella terapia di infezioni gravi sostenute da germi produttori di AmpC/ESBL e il loro consumo è riconosciuto come indicatore di monitoraggio dell'uso di antibiotici a livello ospedaliero. L'indicatore attuale punta a correlare l'uso dei carbapenemi espresso in DDD con i dati di durata della degenza dei pazienti in cui si hanno isolamenti potenzialmente suscettibili.

Numeratore: Numero di DDD distribuite in reparto per consumo in regime ordinario dei seguenti principi attivi: ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam/cilastatina, ceftolozano/tazobactam

Denominatore: Numero di giornate di degenza eligibili: ricoveri ordinari di durata >1 giorno in pazienti con isolamento di un patogeno Gram negativo con resistenza a carbapeneme e non-resistenza ad un Beta-lattamico/Inibitore delle beta-lattamasi (nBL/BLI).

Nota Metodologica:

- Vengono considerati tutti gli isolamenti effettuati da pazienti ricoverati, durante il ricovero o nell'anno precedente. Sono inclusi patogeni Gram negativi (vedi lista) isolati da qualsiasi materiale con resistenza ad almeno un carbapeneme e non-resistenza a nBL/BLI (ceftazidime/avibactam , meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam/cilastatina, ceftolozano/tazobactam).
- Nel caso di isolamenti in cui non è disponibile l'informazione relativa alla resistenza a nBL/BLI tale dato è stato imputato con un modello di regressione statistica
- Se è presente almeno un isolamento durante la degenza viene considerato il primo esame microbiologico positivo effettuato durante la degenza, con precedenza a emocolture. Nel caso di isolamenti solo da materiali diversi da emocoltura le giornate di degenza sono considerate solo se è presente in ricovero la diagnosi di infezione (principale o secondaria).
- Se sono presenti isolamenti esclusivamente nell'anno precedente al ricovero, viene considerato l'ultimo esame microbiologico in ordine temporale. Le relative giornate di degenza sono considerate se presente almeno una diagnosi di infezione (principale o secondaria).
  Un ricovero ordinario di durata maggiore di un giorno viene considerato eligibile se è associato ad un isolamento tra quelli selezionati. Sono esclusi dall'analisi i presidi ospedalieri pubblici con una dotazione di posti letto inferiore a 100 (escluso Meyer e ospedali monospecialistici)

Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso/Amp-C per 100 giorni di degenza eligibili

Razionale: le betalattamasi a spettro esteso (ESBL/Amp-C) rappresentano uno dei maggiori problemi quando si considera il tema della AMR. L'indicatore vuole proporre una metodica di sorveglianza di una categoria di resistenza attualmente non sottoposta a sorveglianza sistematica a livello regionale, incrociando dati da antibiogrammi definitivi e utilizzo dei carbapenemi, molecole principalmente usate per trattare batteri produttori di betalattamasi a spettro esteso.

Numeratore: Numero di DDD distribuite in reparto per consumo in regime ordinario dei seguenti principi attivi: meropenem, ertapenem, imipenem/cilastatina.

Denominatore: Numero di giornate di degenza eligibili: ricoveri ordinari di durata >1 giorno in pazienti con isolamento di un patogeno Gram negativo con resistenza alle cefalosporine di III/IV generazione (ceftriaxone, cefotaxime, cefepime) oppure a piperacillina/tazobactam e non-resistenza ai carbapenemi.

Nota Metodologica:

- Vengono considerati tutti gli isolamenti effettuati da pazienti ricoverati, durante il ricovero o nell'anno precedente. Sono inclusi patogeni Gram negativi (vedi lista) isolati da qualsiasi materiale con resistenza ad almeno uno tra cefalosporine di III/IV generazione (ceftriaxone, cefotaxime, cefepime) oppure a piperacillina/tazobactam e non-resistenza a carbapenemi (meropenem, ertapenem, imipenem/cilastatina).
- Se è presente almeno un isolamento durante la degenza viene considerato il primo esame microbiologico positivo effettuato durante la degenza, con precedenza a emocolture. Nel caso di isolamenti solo da materiali diversi da emocoltura le giornate di degenza sono considerate solo se è presente in ricovero la diagnosi di infezione (principale o secondaria).
- Se sono presenti isolamenti esclusivamente nell'anno precedente al ricovero, viene considerato l'ultimo esame microbiologico in ordine temporale. Le relative giornate di degenza sono considerate se presente almeno una diagnosi di infezione (principale o secondaria).
  Un ricovero ordinario di durata maggiore di un giorno viene considerato eligibile se è associato ad un isolamento tra quelli selezionati. Sono esclusi dall'analisi i presidi ospedalieri pubblici con una dotazione di posti letto inferiore a 100 (escluso Meyer e ospedali monospecialistici).

Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram positivi resistenti alle penicilline anti-Stafilococciche o Enterococciche e alla vancomicina per 100 giorni di degenza eligibili

Razionale: gli antibiotici monitorati in questo indicatore raggruppano molecole ad azione anti MRSA e VRE (patogeni attenzionati da OMS per il loro ruolo critico nel contesto dell'AMR tra i Gram positivi) nonché altri patogeni di rilevante interesse clinico. L'indicatore si prova a esplorare un ambito meno osservato nell'ambito della stewardship antibiotica, in quanto i principali monitoraggi avvengono nel contesto delle infezioni da Gram negativi.

Numeratore: Numero di DDD distribuite in reparto per consumo in regime ordinario dei seguenti principi attivi: vancomicina , daptomicina , linezolid, ceftarolina, ceftobiprolo.

Denominatore: Numero di giornate di degenza eligibili: ricoveri ordinari di durata >1 giorno in pazienti con isolamento di un patogeno Gram positivo con i seguenti profili di resistenza:
Stafilococchi oxacillina-R, Enterococchi ampicillina R, Enterococchi Vanco R (VRE), Streptococchi ceftriaxone R, Corynebacterium penicilline R, Corynebacterium Vanco R.

Nota Metodologica:

- Vengono considerati tutti gli isolamenti effettuati da pazienti ricoverati, durante il ricovero o nell'anno precedente. Sono inclusi patogeni Gram positivi (stafilococchi e Corynebacterium, enterococchi e streptococchi) isolati da qualsiasi materiale. Tali isolamenti sono inclusi se presentano resistenza ad oxacillina per gli stafilococchi e Corynebacterium, alla vancomicina per gli enterococchi e a ceftriaxone per gli streptococchi, associata a sensibilità a linezolid, daptomicina o vancomicina (per gli enterococchi si considera la sola sensibilità al linezolid). Si considerano anche isolamenti effettuati nell'anno precedente limitatamente a MRSA e VRE.
- Se è presente almeno un isolamento durante la degenza viene considerato il primo esame microbiologico positivo effettuato durante la degenza, con precedenza a emocolture. Nel caso di isolamenti da materiali diversi da emocoltura le giornate di degenza sono considerate solo se è presente in ricovero la diagnosi di infezione (principale o secondaria).
- Se sono presenti isolamenti esclusivamente nell'anno precedente al ricovero, viene considerato l'ultimo esame microbiologico in ordine temporale. Le relative giornate di degenza sono considerate se presente almeno una diagnosi di infezione (principale o secondaria).
  Un ricovero ordinario di durata maggiore di un giorno viene considerato eligibile se è associato ad un isolamento tra quelli selezionati. Sono esclusi dall'analisi i presidi ospedalieri pubblici con una dotazione di posti letto inferiore a 100 (escluso Meyer e ospedali monospecialistici).

In assenza di un gold standard in grado di misurare effettivamente la validità delle iniziative di AMS, gli indicatori sono stati valutati in termini di validità e affidabilità. La validità, ossia la capacità dell'indicatore di misurare il fenomeno teorico di interesse, è stata valutata confrontando gli indicatori proposti con quello convenzionale, ovvero rapportato alle 100 giornate di degenza complessive, mediante correlazione di Spearman e Mean Absolute Rank Shift (MARS). È stato inoltre valutato se l'utilizzo di un denominatore più specifico fosse associato a una maggiore variabilità temporale e a una minore affidabilità nella discriminazione tra ospedali, mediante l'Intraclass Correlation Coefficient (ICC). Infine è stata valutata la presenza di bias imputabile a differenti pratiche di campionamento o di screening (testing bias) tra le strutture attraverso la correlazione tra il nuovo indicatore e l'incidenza di infezioni del torrente ematico complessive.

Tutti e tre gli indicatori presentano dei limiti metodologici. Da un lato, in Regione Toscana è presente un programma di sorveglianza per le colonizzazioni rettali da germi multiresistenti che raccoglie i dati su tamponi rettali. Il programma ricerca la presenza di carbapenemasi e di enterococchi vancomicino-resistenti (VRE). La presenza di colonizzazione è spesso utilizzata dai prescrittori per decidere l'impostazione di una terapia empirico-ragionata, e pertanto l'inclusione di questi dati potrebbe avere un ruolo nel raffinare la nostra analisi. I dati non sono tuttavia attualmente disponibili nei flussi dati ARS. Inoltre, un'analisi più raffinata dovrebbe basarsi sulla quantità di antibiotici effettivamente somministrata, mentre i flussi dati ARS consentono di osservare le quantità dispensate ai reperti/presidi ospedalieri analizzati. L'altro limite è legato alla mancanza di possibilità, per ragioni di mancanza di dati, di eseguire un match tra problematica clinica, tipo di campione analizzato e antibiotico prescritto. Un ulteriore limite è sicuramente rappresentato dall'inclusione dei soli ricoveri con una categoria diagnostica in SDO relativa a infezione. Non possiamo escludere, infatti, che in alcuni ricoveri sia stata erogata terapia antibiotica senza che venisse poi codificato un episodio infettivo in SDO. Tuttavia, riteniamo che l'effetto di questi potenziali fattori confondenti sia uniforme su tutta la casistica analizzata, il che ne limiterebbe l'impatto sulla validità degli indicatori.

Nel 2025, la quota di giornate di degenza elegibili è risultata limitata e variabile tra gli ospedali, con valori mediani dell'1,3%, 4,6% e 4,7% rispettivamente per i tre indicatori (**Tabella 1**). Di conseguenza, gli indicatori rapportati alle giornate elegibili assumono valori sostanzialmente differenti rispetto a quelli convenzionali, ovvero rapportati a tutti.

Per gli antibiotici anti-Gram negativi in caso di resistenza ai carbapenemi, il nuovo indicatore ha mostrato un'elevata correlazione con quello convenzionale (p=0,931) e una limitata modifica della graduatoria degli ospedali (MARS=1,73), pur presentando una minore affidabilità temporale (ICC 0,54 vs 0,70).

Per gli antibiotici anti-Gram negativi attivi nei confronti di produttori di ESBL/Amp-C, la correlazione è risultata moderata (p=0,632) e la graduatoria ospedaliera ha subito modifiche non trascurabili (MARS=4,17); l'affidabilità temporale dell'indicatore basato sulle giornate eligibili è risultata lievemente inferiore (ICC 0,65 vs 0,76).

Per gli antibiotici anti-Gram positivi resistenti, la concordanza tra indicatore convenzionale e nuovo indicatore è risultata modesta (p=0,420), con il maggiore cambiamento nella graduatoria degli ospedali (MARS=5,91). In questo caso, l'indicatore basato sulle giornate eligibili ha mostrato un'affidabilità temporale superiore a quella dell'indicatore convenzionale (ICC 0,76 vs 0,69).

Nel complesso, l'impatto del denominatore epidemiologicamente specifico differisce tra le classi di antibiotici. La sua introduzione modifica poco la classificazione degli ospedali per il primo indicatore, mentre produce informazioni sostanzialmente diverse per il secondo e, soprattutto, per il terzo indicatore, senza associarsi uniformemente a una riduzione dell'affidabilità.

Tabella 1
Caratteristiche degli indicatori considerati, anno 2025, Toscana

Indicatore relativo a	antibiotici anti-Gram negativi CARBA-R		antibiotici anti-Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso/Amp-C		antibiotici anti-Gram positivi resistenti alle penicilline anti-Stafilococciche o Enterococciche e alla vancomicina	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR
Ospedali inclusi	23		22		22	
DDD	376,39	[142,49-992,84]	2529,06	[1111,58-4476,26]	6471,79	[1882,58-9089,56]
% GD eligibili	1,3	[1,11-1,84]	4,63	[3,76-5,73]	4,68	[3,28-7,37]
GD totali	84846	[33014-93764]	84792	[31641-93764]	84792	[31641-93764]
GD eligibili	975	[410-1487]	3820	[1547-4523]	4411	[1171-6609]
DDD per 100 GD totali	5,4	[2,8-12,86]	35,7	[26,97-45,47]	79,47	[59,74-108,89]
DDD per 100 GD eligibili	429,68	[209,58-618,59]	768,84	[540,78-1053,69]	1581,34	[1204,13-2373,23]
Rapporto tra indicatore eligibile/totale	77,03	[54,49-89,91]	21,61	[17,45-26,61]	21,37	[13,56-30,47]

DDD: Defined Daily Dose; GD: giornate di degenza;

Tabella 2
Confronto tra indicatori convenzionali (su 100 GD) e nuovi (su 100 GD eligibili), anno 2025, Toscana

Indicatore relativo a	antibiotici anti-Gram negativi CARBA-R	antibiotici anti-Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso/Amp-C	antibiotici anti-Gram positivi resistenti alle penicilline anti-Stafilococciche o Enterococciche e alla vancomicina
Correlazione di Spearman	0,931	0,632	0,393
Mean Absolute Rank Shift (MARS)	1,73	4,17	4,26
Indice di Correlazione Intraclasse:^			
indicatore su 100 GD totali	0,70 (0,54 - 0,82)	0,76 (0,62 - 0,86)	0,69 (0,53 - 0,81)
indicatore su 100 gd eligibili	0,54 (0,36 - 0,71)	0,65 (0,48 - 0,79)	0,76 (0,63 - 0,86)
Correlazione di Spearman tra indicatore nuovo e tasso di BSI	0,0932	-0,1443	0,0751

^ Calcolato sui 5 anni 2020-2026

Figura 1
Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram negativi in caso di resistenza ai carbapenemi per 1000 giorni di degenza elegibili per ospedale, anni 2020-2025, Toscana

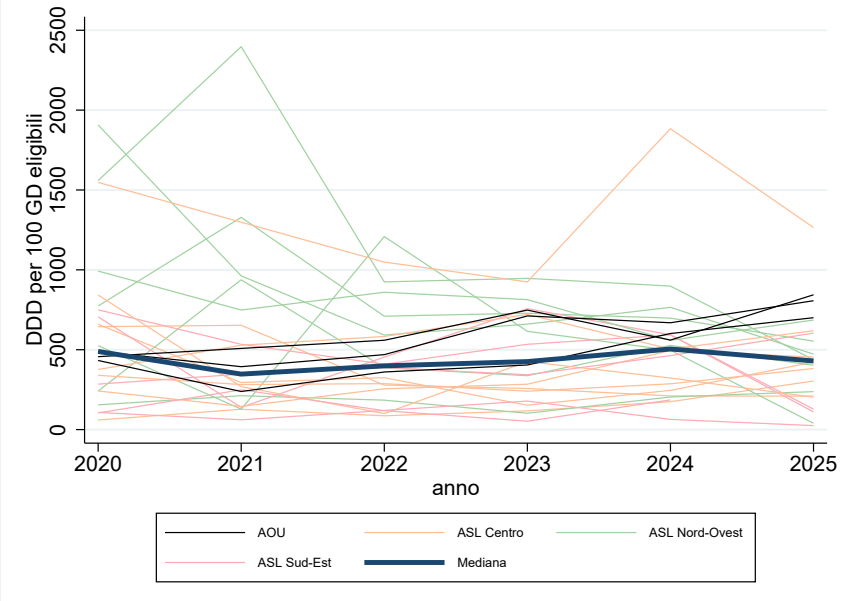


Figura 2
Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso/ Amp-C per 1000 giorni di degenza elegibili per ospedale, anni 2020-2025, Toscana

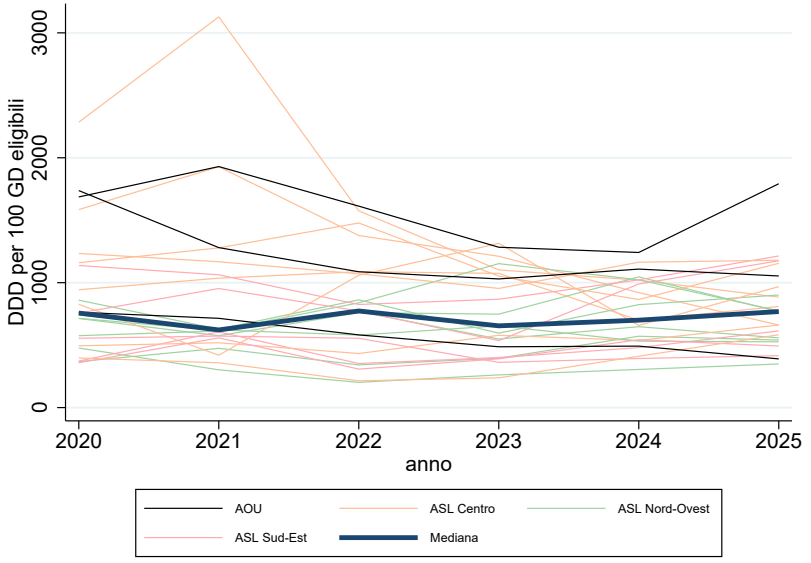
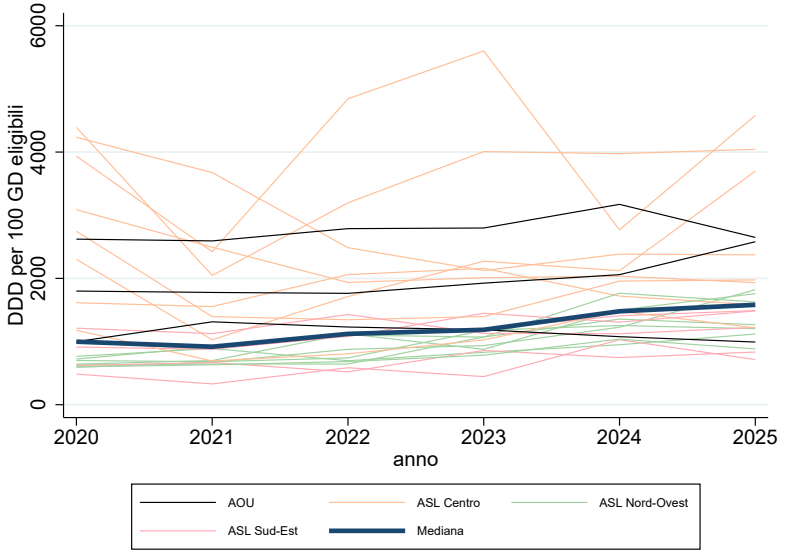


Figura 3
Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram positivi resistenti alle penicilline anti-Stafilococciche o Enterococciche e alla vancomicina per 100 giorni di degenza eligibili per ospedale, anni 2020-2025, Toscana



Risposta alla domanda

Gli indicatori convenzionali di consumo antibiotico, rapportati a tutte le giornate di degenza, non tengono conto delle differenze tra ospedali nella frequenza di pazienti con infezioni o precedenti isolamenti di microrganismi resistenti. Rapportare il consumo alle giornate di degenza dei pazienti con un profilo microbiologico compatibile con l'impiego degli antibiotici considerati consente di contestualizzare maggiormente il consumo rispetto all'epidemiologia locale. I risultati mostrano che questo approccio può modificare il confronto tra ospedali, soprattutto per alcune classi di antibiotici, mantenendo una buona affidabilità temporale. I nuovi indicatori sviluppati e testati in questo studio possono quindi integrare le misure convenzionali nella valutazione delle attività di *Antimicrobial Stewardship*, fornendo una lettura maggiormente orientata al contesto epidemiologico locale.

Riferimenti bibliografici

[1] World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme, & World Organisation for Animal Health. (2026). Global action plan on antimicrobial resistance 2026–2036. World Health Organization.

[2] Ministero della Salute. (2022). Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025.

[3] World Health Organization (WHO). ATC/DDD Index 2026. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo.

[4] Monnet DL, et al. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe: technical and methodological issues. Euro Surveillance. 2007;12(3):E070322.4.

[5] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed). L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2024. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2026.

[6] Tavoschi L, Forni S, Porretta A, et al, Prolonged outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE), Tuscany, Italy, 2018 to 2019. Euro Surveill. 2020 Feb;25(6):2000085. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000085. PMID: 32070467; PMCID: PMC7029447.

Lista dei batteri Gram-negativi:

Achromobacter xylosoxidans, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes xylosoxidans, Bacteroides ovatus, Bacteroides vulgatus, Burkholderia cenocepacia, Burkholderia cepacia, Burkholderia gladioli, Burkholderia multivorans, Cedecea lapagei, Chryseobacterium flavum, Chryseobacterium gleum, Chryseobacterium indologenes, Chryseobacterium spp., Citrobacter amalonaticus, Citrobacter braakii, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Cupriavidus gilardii, Cupriavidus pauculus, Delftia acidovorans, Elizabethkingia miricola, Enterobacter spp., Enterobacter asburiae, Enterobacter bugandensis, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Hafnia alvei, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ornithinolytica, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella spp., Klebsiella variicola, Morganella morganii, Proteus hauseri, Proteus mirabilis, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas lundensis, Pseudomonas putida, Pseudomonas spp., Ralstonia insidiosa, Serratia marcescens, Sphingomonas paucimobilis, Stenotrophomonas maltophilia, Stutzerimonas stutzeri, Phocaeicola vulgatus, Proteus hauseri, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Proteus spp., Providencia stuartii, Proteus vulgaris, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas lundensis, Pseudomonas luteola, Pseudomonas oleovorans, Pseudomonas oryzihabitans, Pseudomonas putida, Pseudomonas spp., Pseudomonas synxantha, Ralstonia insidiosa, Ralstonia picketti, Ralstonia spp., Salmonella gruppo b, Salmonella spp., Serratia liquefaciens, Serratia spp., Sphingomonas paucimobilis, Stenotrophomonas acidaminiphila, Stenotrophomonas maltophilia, Stenotrophomonas spp.

Evidenze *real-world* sull'associazione tra vaccinazione antinfluenzale e prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica in Toscana dal 2019 al 2024

Guglielmo Arzilli, Francesco Baglivo, Luigi De Angelis, Andrea Davide Porretta, Caterina Rizzo
Dipartimento di ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia, Università di Pisa
Silvia Forni, Fabrizio Gemmi – Agenzia regionale di sanità della Toscana
Leonardo Grilli – Dipartimento di statistica, informatica, applicazioni "Giuseppe Parenti", Università di Firenze

Domanda

I bambini vaccinati contro l'influenza ricevono meno prescrizioni di antibiotici dei bambini non vaccinati?

Contesto della domanda

L'antibiotico-resistenza è uno dei principali problemi di sanità pubblica del nostro tempo, e la sua maggiore causa è l'uso eccessivo e inappropriato degli antibiotici [1]. I bambini nei primi anni di vita sono tra i principali consumatori di antibiotici: la gran parte delle prescrizioni riguarda infezioni delle vie respiratorie che, quando non correttamente diagnosticate, sono causate da virus e non trarrebbero alcun beneficio da un antibiotico [2,3].

Da qui l'ipotesi che ha guidato questo lavoro: se un vaccino previene un'infezione virale, e con essa le complicanze batteriche che possono seguirla, dovrebbe anche ridurre il numero di antibiotici prescritti. È un'ipotesi che riguarda direttamente il vaccino antinfluenzale, che ogni anno viene offerto a una platea molto ampia, ed è uno degli argomenti con cui la vaccinazione viene proposta come strumento di contrasto all'antibiotico-resistenza [4].

Alcuni studi internazionali sembrano confermarla. Nel Regno Unito la vaccinazione antinfluenzale con vaccino vivo attenuato è stata associata a una riduzione delle prescrizioni di amoxicillina nei bambini in età prescolare [5]; in Ontario, in Canada, l'introduzione della vaccinazione universale è stata seguita da un calo consistente delle prescrizioni antibiotiche associate all'influenza [6]. Le revisioni sistematiche, però, mostrano risultati molto meno univoci proprio nella popolazione pediatrica [7], e quasi nessuno studio ha potuto tenere conto del fatto che i bambini vaccinati e quelli non vaccinati sono, di partenza, bambini diversi.

La domanda ha un interesse pratico immediato per la Toscana. Dalla stagione 2020-2021 il vaccino antinfluenzale è raccomandato e offerto gratuitamente a tutti i bambini fra 6 mesi e 6 anni, e la copertura regionale in questa fascia è cresciuta rapidamente, passando dal 13,5% al 27,9% fra la stagione 2019-2020 e quella successiva. Sapere se a questa crescita corrisponda davvero un minor consumo di antibiotici serve a capire come impostare, e come raccontare, due politiche che la Regione porta avanti in parallelo: le campagne vaccinali e i programmi di uso responsabile degli antibiotici.

I risultati presentati in questo capitolo derivano da uno studio condotto dall'Agenzia regionale di sanità della Toscana con l'Università di Pisa e l'Università di Firenze, attualmente sottoposto a valutazione per la pubblicazione su rivista scientifica.

Come siamo arrivati alla risposta

Abbiamo utilizzato i flussi sanitari correnti della Regione Toscana, collegati fra loro attraverso un identificativo anonimo: l'anagrafe degli assistiti, l'anagrafe vaccinale, le prescrizioni farmaceutiche, le schede di dimissione ospedaliera, le prestazioni ambulatoriali e le esenzioni per patologia. Abbiamo osservato cinque stagioni influenzali consecutive, dal 2019-2020 al 2023-2024, e tutti i bambini fra 6 mesi e 6 anni residenti in Toscana e assistiti da un pediatra di famiglia: in tutto 791.923 osservazioni, cioè bambini seguiti in una singola stagione (lo stesso bambino può comparire in più stagioni).

Il problema principale, in uno studio di questo tipo, è che i bambini vaccinati non sono confrontabili con quelli non vaccinati: chi si vaccina tende ad avere più problemi di salute, oppure una famiglia più attenta alla prevenzione, o un pediatra più orientato alla vaccinazione. Per ridurre questa distorsione, a ogni bambino vaccinato abbiamo abbinato un bambino non vaccinato il più possibile simile attraverso il *Propensity Score Matching*: stessa età, stesso sesso, stessa azienda sanitaria di residenza, stessa storia di antibiotici nei sei mesi precedenti e, inoltre, un profilo simile per ricoveri, visite specialistiche, farmaci assunti e patologie croniche nell'anno precedente. Abbiamo tenuto conto anche della propensione a vaccinare del pediatra che segue il bambino. Su queste coppie appaiate abbiamo poi contato chi ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico – beta-lattamici o macrolidi, le due classi più usate nelle infezioni respiratorie del bambino – dal quattordicesimo giorno dopo la vaccinazione fino alla fine della stagione influenzale, il 30 aprile.

L'abbinamento è stato possibile per il 96,2% dei bambini vaccinati: 161.445 coppie, distribuite fra le cinque stagioni e le tre fasce di età come mostra la **Tabella 1**.

Il numero di coppie riflette l'andamento della copertura vaccinale in Toscana: il picco della stagione 2020-2021, la prima in cui il vaccino è stato raccomandato a tutti

i bambini fino a 6 anni, e la successiva stabilizzazione su valori comunque superiori a quelli pre-pandemici (Tabella 1).

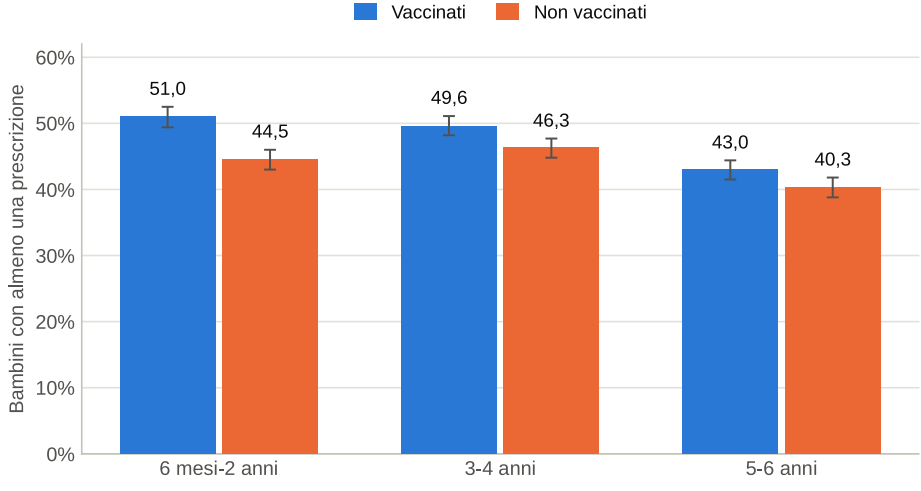
Tabella 1
Bambini vaccinati abbinati a un controllo non vaccinato, per stagione influenzale e fascia di età. Toscana, 2019-2024

Stagione	6 mesi-2 anni	3-4 anni	5-6 anni	Totale
2019-2020	8.357	7.205	5.782	21.344
2020-2021	15.399	14.936	13.830	44.165
2021-2022	10.841	11.882	10.108	32.831
2022-2023	10.637	10.527	9.575	30.739
2023-2024	11.853	10.357	10.156	32.366
Totale	57.087	54.907	49.451	161.445

Le barre verticali rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Il primo risultato è controintuitivo. Nella stagione più recente, i bambini vaccinati hanno ricevuto antibiotici *più* spesso dei loro controlli non vaccinati, in tutte e tre le fasce di età (**Figura 1**). Fra i più piccoli la differenza è di 6,5 punti percentuali: ha ricevuto almeno un antibiotico il 51,0% dei vaccinati contro il 44,5% dei non vaccinati. La distanza si riduce con l'età, scendendo a 3,4 punti fra i 3 e i 4 anni e a 2,7 punti fra i 5 e i 6, ma non cambia mai di segno.

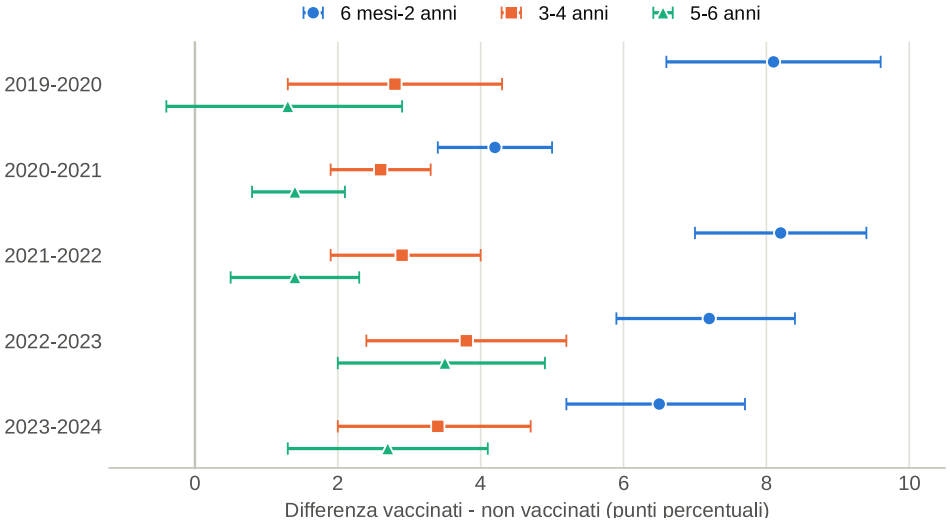
Figura 1
Bambini con almeno una prescrizione di antibiotico, per fascia di età e stato vaccinale. Toscana, stagione 2023-2024



I valori positivi indicano una quota di bambini con prescrizione più alta fra i vaccinati. Le barre orizzontali rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Il secondo risultato è che non si tratta di un'anomalia di una singola stagione (**Figura 2**). La differenza è positiva in tutte e cinque le stagioni osservate e in tutte le fasce di età, con un unico caso compatibile con l'assenza di differenza (i bambini di 5-6 anni nel 2019-2020). Il divario è sistematicamente più ampio nei più piccoli, dove oscilla fra 4,2 e 8,2 punti percentuali, e più contenuto nei bambini in età scolare. Colpisce che il quadro resti identico anche nella stagione 2020-2021, quando le misure di contenimento della pandemia avevano ridotto drasticamente la circolazione di tutti i virus respiratori e il consumo complessivo di antibiotici era crollato: cambia il livello, non la distanza fra i due gruppi.

Figura 2
Differenza nella quota di bambini con almeno una prescrizione di antibiotico fra vaccinati e non vaccinati, per stagione influenzale e fascia di età. Toscana, 2019-2024

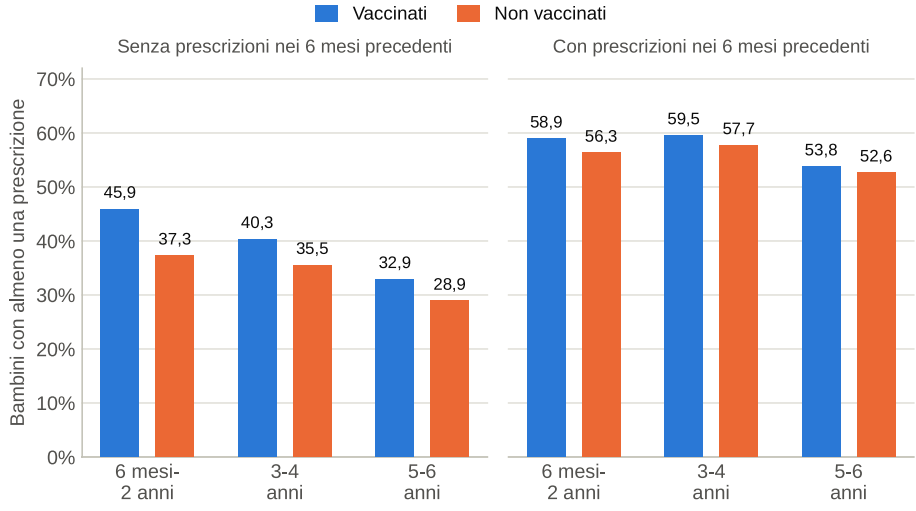


Il terzo risultato aiuta a interpretare i primi due (**Figura 3**). Se si dividono i bambini in base a quello che è successo prima della vaccinazione, il quadro cambia in modo istruttivo. Fra i bambini che nei sei mesi precedenti non avevano ricevuto alcun antibiotico, la distanza fra vaccinati e non vaccinati è netta: 45,9% contro 37,3% nei più piccoli, quasi nove punti percentuali. Fra i bambini che invece avevano già ricevuto antibiotici, i due gruppi sono quasi sovrapposti: 58,9% contro 56,3%, poco più di due punti.

In altre parole, quando il confronto avviene fra bambini di cui conosciamo già la propensione a ricevere antibiotici, la differenza legata alla vaccinazione si riduce. È

esattamente ciò che ci si aspetterebbe se la differenza osservata dipendesse non dal vaccino, ma da caratteristiche dei bambini e delle loro famiglie che i dati amministrativi riescono a misurare solo in parte.

Figura 3
Bambini con almeno una prescrizione di antibiotico, per fascia di età, stato vaccinale e prescrizioni di antibiotico nei sei mesi precedenti. Toscana, stagione 2023-2024



L'indicatore amoxicillina è la quota di bambini che ricevono amoxicillina sul totale di quelli che ricevono amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico. L'indicatore antibiotici a spettro stretto è la quota di bambini che ricevono un antibiotico a spettro stretto sul totale di quelli che ricevono un antibiotico a spettro stretto o ad ampio spettro. Valori più alti indicano un uso più prudente.

Resta un ultimo elemento, di segno opposto (**Tabella 2**). Quando l'antibiotico viene prescritto, la *qualità* della prescrizione nei bambini vaccinati non è peggiore: nei più piccoli entrambi gli indicatori di uso prudente sono lievemente più favorevoli fra i vaccinati, mentre nelle altre fasce le differenze non sono distinguibili da zero. I bambini vaccinati ricevono dunque più antibiotici, ma non antibiotici peggiori: a parità di prescrizione, la scelta della molecola è orientata verso lo spettro stretto almeno quanto nei non vaccinati.

Tabella 2
Indicatori di uso prudente degli antibiotici nei bambini vaccinati e non vaccinati, per fascia di età. Toscana, stagione 2023-2024

Fascia di età	Vaccinati	Non vaccinati	Differenza	Intervallo di confidenza al 95%
Indicatore amoxicillina (%)				
6 mesi-2 anni	35,1	33,5	+1,6	da 0,0 a 3,1
3-4 anni	35,1	35,2	-0,1	da -1,9 a 1,6
5-6 anni	36,6	34,8	+1,8	da -0,3 a 3,9
Indicatore antibiotici a spettro stretto (%)				
6 mesi-2 anni	30,2	28,3	+1,8	da 0,5 a 3,2
3-4 anni	29,7	29,8	-0,1	da -1,6 a 1,4
5-6 anni	30,7	29,3	+1,3	da -0,4 a 3,1

Risposta alla domanda

No. In Toscana, nelle cinque stagioni osservate, i bambini vaccinati contro l'influenza hanno ricevuto antibiotici più spesso dei bambini non vaccinati, non meno.

Questo risultato, però, non va letto come un effetto del vaccino, e ancor meno come un suo danno: nessun meccanismo biologico plausibile porterebbe un vaccino antinfluenzale ad aumentare le infezioni batteriche. La spiegazione più convincente è che i bambini che si vaccinano restano, anche dopo tutti gli aggiustamenti che abbiamo potuto fare, diversi da quelli che non si vaccinano. Sono più spesso bambini fragili, per i quali il pediatra raccomanda la vaccinazione; oppure bambini di famiglie più attente alla prevenzione, che portano il figlio dal medico anche quando i sintomi sono lievi, e che quindi hanno più occasioni di ricevere una prescrizione. I flussi amministrativi registrano i ricoveri, le visite e le esenzioni, ma non la fragilità percepita né la propensione della famiglia a rivolgersi al medico. Il fatto che la differenza si riduca quasi a zero fra i bambini con una storia recente di antibiotici sostiene proprio questa lettura.

Dal risultato discendono due indicazioni pratiche. La prima riguarda il modo in cui la vaccinazione antinfluenzale viene presentata: la riduzione del consumo di antibiotici non è un beneficio che si possa dare per acquisito nella popolazione pediatrica, e non è un argomento su cui la campagna vaccinale debba appoggiarsi. Le ragioni per vaccinare i bambini restano quelle proprie della prevenzione dell'influenza e delle sue complicanze. La seconda riguarda i programmi di uso responsabile degli antibiotici: la vaccinazione e la buona prescrizione sono due leve distinte, e la prima non sostituisce la seconda. Nella fascia 6 mesi-6 anni, fra il 40% e il 51% dei bambini riceve almeno un antibiotico nel corso di una stagione influenzale, e su questo margine si continua a giocare la partita più importante.

C'è infine un'indicazione di metodo, che riguarda chi legge e produce studi su questo tema. Il nostro lavoro parte da una popolazione quasi completa e utilizza tecniche di abbinamento complesse, e nonostante questo restituisce un risultato che va nella direzione opposta a quella attesa, per un motivo che è di distorsione e non di sostanza. Studi osservazionali costruiti con meno cautela possono facilmente produrre l'errore speculare, e cioè attribuire alla vaccinazione una riduzione delle prescrizioni che in realtà riflette solo le caratteristiche di chi si vaccina [8]. Per rispondere davvero alla domanda servono disegni di studio capaci di collegare la singola prescrizione alla diagnosi che l'ha motivata.

Riferimenti bibliografici

[1] Ministero della salute. Piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza (Pncar) 2022-2025. Roma; 2022.

[2] Agenzia italiana del farmaco. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale anno 2021. Roma; 2022.

[3] Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. JAMA. 2016;315(17):1864-73. doi:10.1001/jama.2016.4151

[4] Buchy P, Ascioglu S, Buisson Y, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. Int J Infect Dis. 2020;90:188-96. doi:10.1016/j.ijid.2019.10.005

[5] Hardelid P, Ghebremichael-Weldeselassie Y, Whitaker H, Rait G, Gilbert R, Petersen I. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine in preventing amoxicillin prescribing in preschool children: a self-controlled case series study. J Antimicrob Chemother. 2018;73(3):779-86. doi:10.1093/jac/dkx463

[6] Kwong JC, Maaten S, Upshur REG, Patrick DM, Marra F. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. Clin Infect Dis. 2009;49(5):750-6. doi:10.1086/605087

[7] Buckley BS, Henschke N, Bergman H, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2019;25(10):1213-25. doi:10.1016/j.cmi.2019.06.030

[8] Stuurman AL, Levi M, Beutels P, et al. Investigating confounding in network-based test-negative design influenza vaccine effectiveness studies: experience from the DRIVE project. Influenza Other Respir Viruses. 2023;17(1):e13087. doi:10.1111/irv.13087

Antibiotici e infezioni sessualmente trasmesse: chi ricorre all'automedicazione e perché?

Marco Paccini, Davide Rozza, Giampiero Mazzaglia – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza
Ippazio C. Antonazzo – Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e della Prevenzione, Università di Ferrara, Ferrara
Mariapaola Marconi – UO Farmacia Ospedaliera, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
Lorenzo G. Mantovani, Pietro Ferrara – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza & Laboratorio di Sanità Pubblica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Domanda

In quali circostanze si ricorre all'automedicazione con antibiotici per le infezioni sessualmente trasmesse e quali persone la riferiscono più frequentemente?

Contesto della domanda

L'automedicazione antibiotica consiste nell'utilizzo di agenti antimicrobici senza una prescrizione medica e senza una supervisione sanitaria per l'episodio specifico per cui vengono assunti. Nel caso delle infezioni sessualmente trasmesse (IST), questa pratica può comprendere l'assunzione di antibiotici in presenza di sintomi, dopo la comunicazione di una diagnosi da parte di un partner o anche a scopo preventivo dopo un rapporto sessuale [1, 2]. Il ricorso all'automedicazione può essere favorito da diversi determinanti, tra cui lo stigma, le difficoltà di accesso ai servizi di salute sessuale e una percezione non corretta della possibilità di utilizzare in maniera sicura ed efficace gli antibiotici in autonomia.

L'utilizzo di antibiotici senza una supervisione medica può avere ricadute sia sugli esiti clinici individuali sia sulle dinamiche di trasmissione delle infezioni, influenzando così la salute della collettività [1]. Sintomi simili possono essere provocati da agenti infettivi differenti (e con pattern di resistenza tipici), che pertanto richiedono specifici trattamenti; assumere autonomamente un antibiotico può, quindi, non avere efficacia sulla cura, ritardare la corretta diagnosi, comportare l'impiego di un farmaco non indicato e inficiare anche i risultati di eventuali successivi test diagnostici. Inoltre, l'esposizione non necessaria o non appropriata agli antibiotici contribuisce alla pressione selettiva che favorisce lo sviluppo e la

diffusione del fenomeno dell'antimicrobico-resistenza [3], ossia la capacità degli agenti infettivi di sopravvivere all'azione dei farmaci antimicrobici, rendendo i trattamenti progressivamente meno efficaci.

In questo contesto, è importante distinguere l'automedicazione da strategie preventive strutturate come la DoxyPEP (profilassi post-esposizione con doxiciclina), che ha dimostrato efficacia nella prevenzione di alcune IST batteriche – sifilide, clamidia e, in misura più variabile, gonorrea – in popolazioni a più alto rischio, quali uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM) e donne transgender (TGW) [4, 5]. La DoxyPEP prevede infatti che il farmaco venga assunto autonomamente dalla persona dopo una potenziale esposizione, ma sulla base di una preventiva valutazione clinica, di una specifica indicazione medica e nell'ambito di un percorso di prevenzione e follow-up. L'automedicazione rappresenta invece l'assunzione di antibiotici al di fuori di tale supervisione, in assenza di una prescrizione o di un'indicazione clinica definita per quello specifico utilizzo, configurandosi quindi come un problema distinto di appropriatezza prescrittiva e antimicrobial stewardship. Sebbene entrambe le pratiche comportino un'esposizione ad antibiotici, differiscono profondamente per finalità, modalità di utilizzo e implicazioni cliniche e di sanità pubblica.

Per questo motivo, nell'ambito del progetto ANTIB-IST coordinato dal Centro di Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, i due fenomeni sono stati analizzati separatamente, definendo operativamente l'automedicazione per le IST come l'utilizzo senza prescrizione di antibiotici diversi dalla doxiciclina [6]. I risultati, pubblicati sulla rivista «BMC Public Health» a metà del 2026, descrivono la prevalenza dell'automedicazione in un campione LGBTQIA+ italiano e forniscono elementi utili a caratterizzare i pattern di utilizzo degli antibiotici, le modalità di accesso al farmaco e i fattori associati a questa esposizione, contribuendo a identificare possibili aree di intervento per l'appropriatezza d'uso e l'antimicrobial stewardship.

Come siamo arrivati alla risposta

L'indagine, rivolta alla comunità LGBTQIA+ italiana e a partecipazione volontaria, è stata condotta mediante la somministrazione di un questionario online diffuso tra luglio e novembre 2025 attraverso i canali di Arcigay APS, associazione nazionale LGBTQIA+ con consolidata esperienza nella tutela della salute sessuale e nella prevenzione delle IST. Lo studio ha così incluso 211 soggetti maggiorenni, con un'età mediana di 37 anni (**Tabella 1**).

Tabella 1
Caratteristiche socio-demografiche e sullo stato di salute della popolazione in studio e dei partecipanti che hanno riferito automedicazione antibiotica

	Coorte totale	Partecipanti che hanno riferito automedicazione antibiotica
Totale	211	21 (11.3)
Caratteristica	N (% colonna)	N (% riga)
Sesso assegnato alla nascita		
Femminile	35 (16.6)	1 (2.9)
Maschile	173 (82.0)	20 (11.6)
Intersessuale	0 (0.0)	0 (0.0)
Preferisce non rispondere	3 (1.4)	0 (0.0)
Età (mediana e intervallo interquartile)	37 (32–44)	35 (29–43)
Identità di genere		
Cisgender	188 (89.1)	19 (10.1)
Transgender	14 (6.6)	2 (14.3)
Altra identità di genere	7 (3.3)	0 (0.0)
Preferisce non rispondere	2 (1.0)	0 (0.0)
Orientamento sessuale		
Omosessuale (gay, lesbica)	160 (75.8)	16 (10.0)
Bisessuale, bi+, pansessuale	34 (16.1)	4 (11.8)
Eterosessuale	10 (4.7)	1 (10.0)
Asessuale, graysessuale	4 (1.9)	0 (0.0)
Altro	3 (1.4)	0 (0.0)
Preferisce non rispondere	0 (0.0)	0 (0.0)
Livello di istruzione		
Formazione post-laurea	34 (16.1)	4 (11.8)
Laurea magistrale o equivalente	68 (32.2)	5 (7.4)
Laurea triennale	45 (21.3)	8 (17.8)
Istruzione primaria o secondaria	64 (30.3)	4 (6.3)
Area geografica di residenza		
Italia settentrionale	142 (67.3)	14 (9.9)
Italia centrale	38 (18.0)	2 (5.3)
Italia meridionale e Isole	31 (14.7)	5 (16.1)
Livello di urbanizzazione		
Metropolitana	101 (47.9)	11 (10.9)
Suburbana	65 (30.8)	5 (7.7)
Rurale/periferica	45 (21.3)	5 (11.1)
Almeno una diagnosi di IST confermata nel corso della vita	106 (56.4)	15 (14.2)
Utilizzo di DoxyPEP	27 (21.3)	3 (11.1)
Utilizzo di HIV PrEP	69 (44.8)	9 (13.0)

Abbreviazioni: DoxyPEP, strategia di profilassi post-esposizione con doxiciclina che ha dimostrato efficacia variabile nel prevenire IST batteriche quali sifilide, clamidia e gonorrea; IST, infezione sessualmente trasmessa; HIV PrEP, profilassi pre-esposizione contro l'infezione da HIV.

Il questionario ha raccolto informazioni relative alle caratteristiche socio-demografiche, ai comportamenti sessuali, allo stato di salute generale e sessuale, alla precedente esperienza con le IST e all'utilizzo dei servizi sanitari. Una sezione specifica ha inoltre indagato l'utilizzo di antibiotici e in particolare l'uso senza prescrizione (di antibiotici diversi dalla doxiciclina) per prevenire o gestire una possibile IST. Ai partecipanti che hanno riferito tale esperienza sono state richieste informazioni sulla frequenza dell'automedicazione, sulle ragioni dell'assunzione, sui motivi del mancato ricorso ai servizi sanitari e sulle modalità di reperimento degli antibiotici utilizzati.

L'11,1% del campione (n=21) ha riferito almeno un episodio di automedicazione con antibiotici diversi dalla doxiciclina per prevenire o gestire una possibile IST. Nella quasi totalità dei casi si è trattato di un comportamento occasionale: il 94,7% dei partecipanti che ha riportato informazioni sulla frequenza ha indicato da uno a quattro episodi di utilizzo**.**

Il dato, pur riferendosi a una quota numericamente contenuta del campione, merita attenzione perché documenta un'esposizione ad antibiotici che avviene al di fuori di un percorso clinico e senza una diagnosi definita. Anche un ricorso occasionale può infatti comportare un uso non necessario o non appropriato del farmaco, ritardare l'inquadramento diagnostico di una possibile IST e contribuire alla pressione selettiva per l'antimicrobico-resistenza. In una prospettiva di sanità pubblica e di uso appropriato dei farmaci, il fenomeno rappresenta quindi un segnale rilevante da considerare nelle strategie di antimicrobial stewardship e nell'organizzazione dei servizi di salute sessuale.

L'analisi delle motivazioni evidenzia una pluralità di circostanze associate al ricorso all'automedicazione (**Tabella 2**). La motivazione più frequentemente riportata è stata la comparsa di sintomi ritenuti compatibili con una IST (47,6%), seguita dalla comunicazione da parte di un partner di una diagnosi di IST (33,3%). Nel 23,8% dei casi gli antibiotici sono stati assunti a scopo preventivo dopo un rapporto sessuale non protetto, mentre il 14,3% dei partecipanti ha riferito di averli utilizzati come forma di rassicurazione dopo l'attività sessuale.

Tabella 2
Frequenza, motivazioni, barriere all'accesso ai servizi e modalità di reperimento degli antibiotici per automedicazione

Caratteristica	N (%)
Aver mai praticato automedicazione antibiotica per le IST (antibiotici diversi dalla doxiciclina)	
No	165 (87.3)
Sì	21 (11.1)
Non ricorda	3 (1.6)
Frequenza dell'automedicazione antibiotica (antibiotici diversi dalla doxiciclina)	
1–4	18 (94.7)
5–9	0 (0.0)
10 o più	1 (5.3)
Motivazioni dell'automedicazione antibiotica ¶	
Un partner sessuale mi ha informato di avere una IST	7 (33.3)
A scopo preventivo, dopo un rapporto sessuale non protetto con uno o più partner	5 (23.8)
Presenza di sintomi che mi hanno fatto sospettare una IST	10 (47.6)
Per sentirmi più rassicurato/a dopo un rapporto sessuale	3 (14.3)
Per evitare che mi venisse diagnosticata una IST	1 (4.8)
Altro	0 (0.0)
Motivazioni per non aver richiesto assistenza medica ¶	
Perché in precedenza mi ero sentito/a discriminato/a da un professionista sanitario	0 (0.0)
Distanza dalla struttura sanitaria / clinica / ospedale più vicino	2 (9.5)
Non lo ritenevo necessario	4 (19.0)
Ero fuori casa / in viaggio	3 (14.4)
Per agire più rapidamente	15 (71.4)
Per evitare di sentirmi giudicato/a	7 (33.3)
Altro	0 (0.0)
Fonte degli antibiotici non prescritti ¶	
Farmacia con una vecchia prescrizione	2 (9.5)
Farmacia senza prescrizione	6 (28.6)
Avevo già il farmaco a casa (es. residuo di una precedente prescrizione per un'altra condizione)	12 (57.1)
Ottenuto da un partner sessuale	1 (4.8)
Ottenuto da altri conoscenti o familiari (non sanitari)	1 (4.8)
Fornito da conoscenti che lavorano nel settore sanitario	2 (9.5)
Acquistato online	0 (0.0)
Altro	0 (0.0)

¶ Gli intervistati potevano selezionare più di una opzione.
Abbreviazioni: IST, infezione sessualmente trasmessa.

Il ricorso all'automedicazione emerge, quindi, in contesti differenti: come risposta autonoma alla comparsa di sintomi o a una possibile esposizione, ma anche con finalità preventive o rassicuranti. In tutti questi casi, tuttavia, l'assunzione avviene in assenza di una valutazione clinica e diagnostica che consenta di stabilire la reale necessità di una terapia antibiotica e, quando indicata, di selezionare il trattamento più appropriato.

La scelta di non ricorrere all'assistenza sanitaria prima di assumere autonomamente un antibiotico è risultata associata a diverse barriere, sia percepite sia organizzative. La motivazione più frequentemente riportata è stata la volontà di agire più rapidamente (71,4%), seguita dal desiderio di evitare di sentirsi giudicati (33,3%). Altre ragioni comprendevano il ritenere non necessario rivolgersi a un professionista sanitario (19,0%), il trovarsi lontano da casa o in viaggio (14,4%) e la distanza da una struttura sanitaria (9,5%).

Questi risultati mostrano come il ricorso all'automedicazione non dipenda esclusivamente dalla disponibilità dell'antibiotico, ma anche dalla percezione di un accesso più rapido e semplice rispetto ai servizi sanitari e, per una parte dei partecipanti, dal timore di essere giudicati. Ne deriva che gli interventi volti a promuovere un uso appropriato degli antibiotici dovrebbero essere affiancati da strategie capaci di rendere i servizi di salute sessuale più accessibili, tempestivi e non stigmatizzanti [6, 7].

La disponibilità del farmaco è risultata frequentemente legata alla presenza di scorte domestiche. La modalità di approvvigionamento più comune è stata infatti l'utilizzo di antibiotici avanzati da precedenti prescrizioni e già disponibili a domicilio, riferito dal 57,1% dei partecipanti che avevano praticato automedicazione. Il 28,6% ha invece dichiarato di aver ottenuto il farmaco in farmacia senza prescrizione. Altre modalità, meno frequenti, comprendevano l'utilizzo di vecchie prescrizioni (9,5%), il reperimento tramite conoscenti operanti nel settore sanitario (9,5%), partner sessuali (4,8%) o familiari e conoscenti non appartenenti al settore sanitario (4,8%).

La presenza di antibiotici residui da precedenti trattamenti rappresenta quindi un elemento che può facilitare il ricorso all'automedicazione. Il dato richiama un aspetto rilevante di antimicrobial stewardship: oltre alla corretta prescrizione e dispensazione, è importante promuovere una gestione appropriata delle quantità di farmaco non utilizzate, evitando la conservazione domestica finalizzata a successivi impieghi non supervisionati e favorendone il corretto smaltimento.

L'analisi multivariata ha identificato i fattori indipendentemente associati al ricorso all'automedicazione (**Tabella 3**). L'età è risultata significativamente associata a una minore propensione all'automedicazione: per ogni anno di età in più, le odds di riferire questa pratica si riducevano del 7% (OR 0,93; IC95% 0,86–0,99). Al contrario, i partecipanti con almeno una precedente diagnosi di IST nel corso della vita presentavano odds di automedicazione oltre quattro volte superiori rispetto a coloro che non avevano mai ricevuto una diagnosi di IST (OR 4,82; IC95% 1,27–18,37).

Tabella 3
Fattori associati all'automedicazione antibiotica: analisi di regressione logistica multivariabile

Variabile *	Odds ratio	IC 95%	p-value
Log-verosimiglianza = −46.12; x^2 = 9.85 (3 gradi di libertà); p-value = 0.02			
Età (continua, in anni)	0.93	0.86–0.99	0.036
Storia di precedenti IST			
Nessuna	Rif.		
Almeno una diagnosi confermata nel corso della vita	4.82	1.27–18.37	0.021
Precedente utilizzo di DoxyPEP			
No	Rif.		
Sì	0.27	0.05–1.37	0.115

* Nel modello multivariabile sono state incluse le variabili con p<0,25 all'analisi univariabile. Sesso assegnato alla nascita, orientamento sessuale, livello di istruzione, uso di sostanze e diagnosi di IST negli ultimi 12 mesi sono state escluse poiché presentavano p≥0,25. Abbreviazioni: DoxyPEP, profilassi post-esposizione con doxiciclina; IST, infezione sessualmente trasmessa; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%.

Nel campione analizzato, il ricorso all'automedicazione risulta quindi più frequente tra i partecipanti più giovani e tra quelli con una storia pregressa di IST. Pur non consentendo di stabilire relazioni causali, queste associazioni contribuiscono a identificare profili nei quali interventi di informazione, antimicrobial stewardship e facilitazione dell'accesso ai servizi di salute sessuale potrebbero assumere particolare rilevanza.

Risposta alla domanda

Nel campione raggiunto dall'indagine, l'automedicazione con antibiotici per le IST emerge come una pratica non trascurabile e distinta da strategie preventive strutturate, come la DoxyPEP. Questa condotta, caratterizzata dall'assenza di supervisione sanitaria, si manifesta principalmente come risposta autonoma alla comparsa di sintomi sospetti o alla comunicazione di una diagnosi di IST da parte di un partner, ma viene riferita anche con finalità preventive o di rassicurazione dopo l'attività sessuale.

Il ricorso all'automedicazione sembra essere favorito soprattutto dal desiderio di intervenire rapidamente e, in una quota dei partecipanti, dal timore di sentirsi giudicati nel rivolgersi ai servizi sanitari. Dal punto di vista epidemiologico, la pratica è risultata più frequente tra i partecipanti più giovani e tra quelli con una precedente storia di IST, identificando gruppi nei quali il fenomeno potrebbe assumere particolare rilevanza. Per quanto riguarda l'accesso al farmaco, gli antibiotici utilizzati provengono soprattutto da confezioni residue di precedenti trattamenti e, in misura minore, vengono ottenuti in farmacia senza prescrizione.

Questi risultati sottolineano come il contrasto all'automedicazione debba essere inserito in una più ampia strategia di uso appropriato degli antibiotici, che integri antimicrobial stewardship, corretta gestione del farmaco e accesso tempestivo ai servizi di salute sessuale. In questa prospettiva, assume particolare rilievo anche la comunicazione rivolta alle popolazioni chiave, con messaggi chiari e non stigmatizzanti sui rischi dell'uso non supervisionato, sulle corrette modalità di impiego degli antibiotici e sulle differenze tra automedicazione e strategie preventive clinicamente indicate. Interventi informativi mirati, sviluppati insieme ai servizi e alle realtà comunitarie, possono contribuire a ridurre l'uso inappropriato e a promuovere percorsi di prevenzione e cura più consapevoli e appropriati.

Riferimenti bibliografici

[1] Gomez GB, Garnett GP, Ward H. Self-medication prevalence for sexually transmitted diseases: meta-analysis and meta-regression of population level determinants. Sex Transm Dis. 2009;36:112–119.

[2] Sachdev C, Anjankar A, Agrawal J. Self-medication with antibiotics: an element increasing resistance. Cureus Published online Oct. 2022;29.

[3] Teker B, Hoornenborg E, Van Der Schim MF, et al. Emergent informal use of doxycycline post- and pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men and transgender and gender diverse people, the Netherlands, 2024. Eurosurveillance. 2025;30.

[4] Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. N Engl J Med. 2023;388:1296–1306.

[5] Szondy I, Meznerics FA, Lőrincz K, et al. Doxycycline prophylaxis for the prevention of sexually transmitted infections: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Int J Infect Dis. 2024;147:107186.

[6] Antonazzo IC, Losa L, Rozza D, et al. Appropriate use of Doxy-PEP and inappropriate antibiotic self-medication for STI management: insights from a LGBTQIA+ survey in Italy. BMC Public Health. 2026;26:1587. doi:10.1186/s12889-026-27274-8.

[7] Ferrara P. DoxyPEP is not just doxycycline: preventing informal antibiotic use through counselling, linkage to care, and stewardship. Infectious Diseases Now. 2026;56(5):105321. doi: 10.1016/j.idnow.2026.105321.

Doxy-PEP: come viene utilizzata per la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse in Italia?

Marco Paccini, Davide Rozza, Giampiero Mazzaglia – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza
Ippazio C. Antonazzo – Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e della Prevenzione, Università di Ferrara, Ferrara
Mariapaola Marconi – UO Farmacia Ospedaliera, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
Lorenzo G. Mantovani, Pietro Ferrara – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza & Laboratorio di Sanità Pubblica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Domanda

Come viene utilizzata la profilassi post-esposizione con doxiciclina (DoxyPEP) nella comunità LGBTQIA+ in Italia e attraverso quali percorsi viene ottenuta?

Contesto della domanda

La profilassi post-esposizione con doxiciclina (DoxyPEP) è una strategia di prevenzione farmacologica che prevede l'assunzione di doxiciclina a seguito di un rapporto sessuale a rischio, con l'obiettivo di ridurre la probabilità di contrarre di alcune infezioni sessualmente trasmesse (IST) di origine batterica [1]. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di clamidia e sifilide e, in misura più variabile, della gonorrea, in particolare tra uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM) e donne transgender (TGW) [2, 3].

L'introduzione della DoxyPEP ha aperto, tuttavia, alcune questioni rilevanti per la sanità pubblica e per l'uso appropriato degli antibiotici [4, 5]. Il beneficio individuale deve infatti essere considerato insieme alla necessità di identificare correttamente le persone che possono trarne maggiore vantaggio, garantire un'adeguata supervisione sanitaria e monitorare le possibili conseguenze dell'esposizione ripetuta agli antibiotici, compreso il rischio di selezionare batteri resistenti alle tetracicline [5]. Questo aspetto è particolarmente rilevante per *Neisseria gonorrhoeae*, il batterio responsabile della gonorrea, nel quale la resistenza alle tetracicline è già documentata e presenta una distribuzione non uniforme tra Paesi e aree geografiche [6-8]. Ciò significa che, in alcuni contesti, una quota maggiore di ceppi può risultare poco o per nulla sensibile alla doxiciclina, contribuendo anche a spiegare perché l'efficacia della DoxyPEP nella prevenzione della gonorrea sia risultata più variabile rispetto a quella osservata per clamidia e sifilide.

In Italia, la crescente diffusione della DoxyPEP rende particolarmente rilevante comprenderne le modalità di utilizzo nella pratica reale, i percorsi di accesso al farmaco e le caratteristiche delle persone che vi ricorrono. In una prospettiva di sanità pubblica e farmaco-epidemiologica, questi elementi sono essenziali per valutare l'appropriatezza d'uso, individuare eventuali modalità di accesso non supervisionate e orientare strategie di antimicrobial stewardship e di organizzazione dei servizi di salute sessuale. Con questo obiettivo, nell'ambito del progetto ANTIB-IST è stata condotta un'indagine nazionale rivolta alla comunità LGBTQIA+, successivamente pubblicata su «BMC Public Health» nel 2026 [9]. I risultati non hanno finalità di rappresentatività dell'intera popolazione LGBTQIA+ italiana, ma consentono di caratterizzare i pattern di utilizzo della DoxyPEP, le modalità di reperimento del farmaco e i principali fattori associati al suo impiego.

Come siamo arrivati alla risposta

Tra luglio e novembre 2025 è stata condotta un'indagine trasversale online, coordinata dal Centro di Ricerca in Sanità Pubblica dell'Università di Milano-Bicocca in collaborazione con Arcigay APS. Un questionario è stato diffuso attraverso i canali social dell'associazione ed era rivolto a persone maggiorenni che si identificavano come appartenenti alla comunità LGBTQIA+. Complessivamente, sono stati inclusi nell'analisi 211 partecipanti (**Tabella 1**).

Il questionario ha raccolto informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sui comportamenti e sulla salute sessuale, sull'utilizzo dei servizi per le IST e della profilassi pre-esposizione per HIV (PrEP), oltre a una sezione specificamente dedicata alla conoscenza e all'utilizzo della DoxyPEP. In particolare, sono state indagate la precedente assunzione di DoxyPEP, la frequenza di utilizzo, la presenza di una prescrizione medica, le modalità con cui era stata ottenuta la doxiciclina e la disponibilità a utilizzarla in futuro se prescritta da un medico. Sono state inoltre analizzate le caratteristiche associate all'utilizzo della DoxyPEP.

Tabella 1
Caratteristiche sociodemografiche della popolazione in studio e degli utilizzatori di DoxyPEP

	Coorte totale	Utilizzatori di Doxy-PEP
Totale	211	27
Caratteristica	N (% colonna)	N (% riga)
Sesso assegnato alla nascita		
Femminile	35 (16.6)	0 (0.0)
Maschile	173 (82.0)	27 (15.6)
Intersessuale	0 (0.0)	0 (0.0)
Preferisce non rispondere	3 (1.4)	0 (0.0)
Età (mediana e intervallo inter-quartile)	37 (32–44)	37 (31–47)
Identità di genere		
Cisgender	188 (89.1)	27 (14.4)
Transgender	14 (6.6)	0 (0.0)
Altra identità di genere	7 (3.3)	0 (0.0)
Preferisce non rispondere	2 (1.0)	0 (0.0)
Orientamento sessuale		
Omosessuale (gay, lesbica)	160 (75.8)	25 (15.6)
Bisessuale, bi+, pansessuale	34 (16.1)	2 (5.9)
Eterosessuale	10 (4.7)	0 (0.0)
Asessuale, graysessuale	4 (1.9)	0 (0.0)
Altro	3 (1.4)	0 (0.0)
Preferisce non rispondere	0 (0.0)	0 (0.0)
Livello di istruzione		
Formazione post-laurea	34 (16.1)	4 (11.8)
Laurea magistrale o equivalente	68 (32.2)	12 (17.6)
Laurea triennale	45 (21.3)	6 (13.3)
Istruzione primaria o secondaria	64 (30.3)	5 (7.8)
Area geografica di residenza		
Italia settentrionale	142 (67.3)	14 (9.9)
Italia centrale	38 (18.0)	7 (18.4)
Italia meridionale e Isole	31 (14.7)	6 (19.4)
Livello di urbanizzazione		
Metropolitana	101 (47.9)	13 (12.9)
Suburbana	65 (30.8)	9 (13.8)
Rurale/periferica	45 (21.3)	5 (11.1)

Tabella 2
Caratteristiche di salute sessuale e comportamenti correlati nella popolazione in studio e negli utilizzatori di DoxyPEP

	Coorte totale	Utilizzatori di Doxy-PEP
	211 N (% colonna)	27 N (% riga)
Stato di salute percepito		
Positivo	165 (85.5)	26 (15.8)
Negativo	28 (14.5)	1 (3.6)
Almeno una diagnosi di IST confermata nel corso della vita	106 (56.4)	22 (20.8)
Almeno una diagnosi di IST confermata nei 12 mesi precedenti	56 (29.2)	17 (30.4)
Utilizzo di HIV PrEP	69 (44.8)	21 (30.4)
Almeno un episodio di automedicazione antibiotica per la gestione delle IST (antibiotici diversi dalla doxiciclina)	21 (11.3)	3 (14.3)

I risultati (**Tabella 3**) hanno mostrato che circa due terzi dei partecipanti conoscevano già la DoxyPEP, mentre il 33% ha dichiarato di non averne mai sentito parlare. Tra i partecipanti che hanno fornito informazioni sull'utilizzo, 27 persone, pari al 21,3%, hanno riferito di averla utilizzata almeno una volta. Il dato mostra che, nel campione raggiunto dall'indagine, la DoxyPEP era già utilizzata anche in assenza di un percorso nazionale strutturato. Al tempo stesso, la quota di partecipanti che non ne aveva mai sentito parlare evidenzia una conoscenza ancora non uniforme della strategia.

Tabella 3
Conoscenza, utilizzo, modalità di accesso e disponibilità all'uso della DoxyPEP

Caratteristica	N (%)
Conoscenza della DoxyPEP	
No	63 (33.0)
Sì, da professionisti sanitari (es. personale presso una struttura sanitaria o un checkpoint)	28 (14.7)
Sì, da amici, conoscenti o partner sessuali	26 (13.6)
Sì, in contesti comunitari o associativi	31 (16.2)
Sì, sono un professionista sanitario	12 (6.3)
Sì, da siti web o social media	29 (15.2)
Altro	2 (1.0)
Prescrizione medica della DoxyPEP	
No	113 (89.0)
Sì	14 (11.0)
Aver mai utilizzato la DoxyPEP	
No	100 (78.7)
Sì (aderente al regime raccomandato)	25 (19.7)
Sì (non aderente al regime raccomandato)	2 (1.6)
Fonte della DoxyPEP [¶]	
Farmacia con prescrizione medica	14 (51.9)
Farmacia senza prescrizione	5 (18.5)
Avevo già il farmaco a casa (es. residuo di una precedente prescrizione per un'altra condizione)	6 (22.2)
Farmaco fornito da conoscenti che lavorano nel settore sanitario	1 (3.7)
Farmaco ottenuto da un partner sessuale	2 (7.4)
Farmaco ottenuto da altri conoscenti o familiari (non sanitari)	0 (0.0)
Acquistato online	1 (3.7)
Altro	1 (3.7)
Frequenza di utilizzo della DoxyPEP (ultimi 12 mesi)	
1	8 (29.6)
2–3	13 (48.1)
4–5	1 (3.7)
6–7	3 (11.1)
8–9	0 (0.0)
10 o più	2 (7.4)
Disponibilità a utilizzare la DoxyPEP se prescritta	
Assolutamente no	0 (0.0)
No	1 (1.6)
Sì	31 (50.0)
Assolutamente sì	15 (24.2)
Non so	15 (24.2)

[¶] Gli intervistati potevano selezionare più di una opzione.

Abbreviazioni: IQR, intervallo interquartile; DoxyPEP, profilassi post-esposizione con doxiciclina; IST, infezione sessualmente trasmessa.

Tra gli utilizzatori, il 51,9% ha riferito di aver ottenuto la doxiciclina in farmacia tramite prescrizione medica. Modalità di accesso non supervisionate o informali sono state tuttavia riportate con una certa frequenza: il 22,2% disponeva già del farmaco a domicilio, ad esempio perché avanzato da precedenti prescrizioni, mentre il 18,5% lo aveva ottenuto in farmacia senza prescrizione. Più raramente, la doxiciclina proveniva da partner sessuali (7,4%), da conoscenti operanti nel settore sanitario (3,7%) o da acquisti online (3,7%).

Il suo impiego appropriato richiede infatti una valutazione clinica, una specifica indicazione medica, il rispetto delle corrette modalità di assunzione e l'inserimento in un percorso complessivo di prevenzione, screening e controllo delle IST [9,10]. A ciò si aggiunge la necessità di una comunicazione chiara e coerente rivolta sia ai professionisti sanitari sia alle popolazioni potenzialmente eleggibili, affinché benefici, limiti, modalità di utilizzo e possibili rischi siano correttamente compresi [11]. La disponibilità di raccomandazioni condivise e aggiornate rappresenta quindi un elemento essenziale per uniformare i criteri di eleggibilità e prescrizione, ridurre usi non appropriati e favorire l'integrazione della DoxyPEP nei percorsi di salute sessuale e di antimicrobial stewardship [10].

Nella maggior parte dei casi, l'utilizzo riferito è stato occasionale: il 29,6% degli utilizzatori aveva assunto DoxyPEP una volta e il 48,1% due o tre volte nei 12 mesi precedenti. Una quota più limitata ha riferito un utilizzo più frequente.

Tra chi non aveva mai utilizzato la DoxyPEP, l'interesse per un eventuale utilizzo futuro sotto supervisione medica è risultato elevato: il 50,0% ha espresso disponibilità e un ulteriore 24,2% si è dichiarato decisamente disponibile. Il 24,2% ha riportato incertezza, mentre solo una quota minoritaria ha espresso indisponibilità (1,6%). La distanza tra l'utilizzo osservato e la disponibilità dichiarata suggerisce che l'introduzione di percorsi strutturati potrebbe incontrare un buon livello di accettabilità nel gruppo raggiunto dall'indagine. Questo dato rafforza l'importanza di accompagnare l'eventuale implementazione della DoxyPEP con informazioni chiare e coerenti su indicazioni, benefici, limiti, modalità corrette di assunzione e possibili rischi, oltre che con criteri di prescrizione condivisi e percorsi assistenziali definiti.

È stata quindi condotta un'analisi di regressione logistica multivariata (**Tabella 4**) per identificare le caratteristiche indipendentemente associate all'utilizzo della DoxyPEP. L'uso della profilassi è risultato significativamente associato all'utilizzo corrente della PrEP per HIV (OR 6,10; IC95% 1,09–34,24) e alla presenza di almeno una diagnosi di IST nei 12 mesi precedenti (OR 6,33; IC95% 1,72–23,41). Anche un livello di istruzione più elevato, corrispondente a laurea magistrale o titolo superiore, è risultato associato a maggiori odds di utilizzo della DoxyPEP rispetto a livelli di istruzione inferiori (OR 5,21; IC95% 1,23–22,12). Al contrario, una percezione negativa del proprio stato di salute generale è risultata inversamente associata all'utilizzo della DoxyPEP (OR 0,06; IC95% 0,00–0,85).

Nel complesso, tali risultati suggeriscono che, nel campione analizzato, l'utilizzo della DoxyPEP si concentra soprattutto tra persone già coinvolte in percorsi di prevenzione e tutela della salute sessuale e con una storia recente di IST. L'associazione con il livello di istruzione suggerisce inoltre possibili differenze nell'accesso alle informazioni e ai percorsi preventivi, che meritano attenzione in vista di una più ampia implementazione della strategia. Trattandosi di uno studio trasversale, le associazioni osservate non consentono tuttavia di stabilire relazioni causali.

Tabella 4
Fattori associati all'utilizzo della DoxyPEP: analisi di regressione logistica multivariabile

	Odds ratio	IC 95%	p-value
Log-verosimiglianza = −35.13; x^2 = 32.63 (6 gradi di libertà); p-value < 0.0001			
Livello di istruzione			
Laurea triennale o titolo inferiore	Rif.		
Laurea magistrale o titolo superiore	5.21	1.23–22.12	0.025
Stato di salute percepito			
Positivo	Rif.		
Negativo	0.06	0.00–0.85	0.037
Uso del preservativo durante i rapporti sessuali negli ultimi sei mesi			
Mai/raramente	Rif.		
Sempre/quasi sempre	0.33	0.07–1.50	0.151
Diagnosi di IST nei 12 mesi precedenti			
Nessuna	Rif.		
Almeno una	6.33	1.72–23.41	0.006
Uso attuale della PrEP per HIV			
No	Rif.		
Sì	6.10	1.09–34.24	0.040
Aver mai praticato automedicazione antibiotica per la gestione delle IST (antibiotici diversi dalla doxiciclina)			
No	Rif.		
Sì	0.04	0.00–0.56	0.016

* Il modello di regressione logistica multivariabile è stato costruito includendo le variabili associate all'utilizzo della DoxyPEP con p<0,25 nelle analisi univariabili. Età, orientamento sessuale, utilizzo della PEP e storia di precedenti IST nel corso della vita non sono state incluse nel modello finale in quanto presentavano p≥0,25. Il sesso assegnato alla nascita è stato escluso per problemi di stimabilità del modello. Abbreviazioni: DoxyPEP, profilassi post-esposizione con doxiciclina; HIV PrEP, profilassi pre-esposizione per HIV; IST, infezione sessualmente trasmessa; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%.

Risposta alla domanda

Nel campione raggiunto dall'indagine, la DoxyPEP risulta già utilizzata nella pratica reale e interessa soprattutto persone già coinvolte in percorsi di prevenzione e assistenza per la salute sessuale, come gli utilizzatori della PrEP per HIV e i soggetti con una recente diagnosi di IST.

Le modalità di accesso al farmaco risultano tuttavia eterogenee. Poco più della metà degli utilizzatori ha riferito di aver ottenuto la doxiciclina mediante prescrizione medica,

mentre una quota non trascurabile ha utilizzato farmaci già disponibili a domicilio, li ha ottenuti in farmacia senza prescrizione o attraverso altri canali informali. Al tempo stesso, tra chi non aveva mai utilizzato la DoxyPEP è emersa un'elevata disponibilità a ricorrervi qualora fosse prescritta da un medico.

I risultati sottolineano la necessità di monitorare l'uso della DoxyPEP e di promuoverne un impiego appropriato all'interno di percorsi strutturati di salute sessuale, secondo criteri condivisi di prescrizione e follow-up. In questo quadro, il Consensus Statement SIMIT del 2026 rappresenta un riferimento nazionale per la gestione e il monitoraggio della DoxyPEP in Italia, anche in relazione alla stewardship antibiotica e al rischio di antimicrobico-resistenza.

I dati dell'indagine, per modalità di reclutamento e numerosità del campione, non consentono di stimare la diffusione della DoxyPEP nell'intera comunità LGBTQIA+ italiana, ma offrono elementi utili per caratterizzarne pattern di utilizzo, modalità di accesso e fattori associati, informazioni rilevanti per orientare politiche di appropriatezza prescrittiva e programmi di salute sessuale.

Riferimenti bibliografici

[1] Bachmann LH, Barbee LA, Chan P, et al. CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024. MMWR Recomm Rep. 2024;73(2):1–8.

[2] Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. N Engl J Med. 2023;388:1296–1306.

[3] Szondy I, Meznerics FA, Lőrincz K, et al. Doxycycline prophylaxis for the prevention of sexually transmitted infections: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Int J Infect Dis. 2024;147:107186.

[4] Chu VT, Glascock A, Donnell D, et al. Impact of doxycycline post-exposure prophylaxis for sexually transmitted infections on the gut microbiome and antimicrobial resistome. Nat Med. 2025;31(1):207–217.

[5] Kenyon C. Doxycycline post-exposure prophylaxis could theoretically select for resistance to various antimicrobials in 19 pathobionts: an in silico analysis. Int J Infect Dis. 2024;142:106974.

[6] Teker B, Hoornenborg E, Van Der Schim MF, et al. Emergent informal use of doxycycline post- and pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men and transgender and gender diverse people, the Netherlands, 2024. Eurosurveillance. 2025;30(26).

[7] Yechezkel M, Helekal D, Kapadia B, Hong V, Pomichowski ME, IAC Reyes, et al. Durability of doxycycline effectiveness against gonorrhoea after implementation of post-exposure prophylaxis in southern California, USA: a retrospective, test- negative, observational study. Lancet Infect Dis 2026. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(26)00123-4. S1473-3099(26)00123-4.

[8] Raccagni AR, Sagramoso C, Capra N, Lolatto R, Cirillo DM, Carletti S, et al. Impact of doxycycline post-exposure prophylaxis on Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance to doxycycline and ceftriaxone in Milan, Italy. Clin Microbiol Infect 2026. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2026.05.029. S1198-743X(26)00271-5.

[9] Antonazzo IC, Losa L, Rozza D, et al. Appropriate use of Doxy-PEP and inappropriate antibiotic self-medication for STI management: insights from a LGBTQIA+ survey in Italy. BMC Public Health. 2026;26:1587. doi:10.1186/s12889-026-27274-8.

[10] Nozza S, Vinti P, Giacomelli A, Mazzotta V, Moschese D, Raccagni AR, Rossotti R, Russo A, Mussini C, Parrella R; Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT). Management of asymptomatic bacterial STIs and doxycycline postexposure prophylaxis: consensus statement of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Sex Transm Infect. 2026 Feb 17;102(2):123-127.

[11] Ferrara P. DoxyPEP is not just doxycycline: preventing informal antibiotic use through counselling, linkage to care, and stewardship. Infectious Diseases Now. 2026;56(5):105321. doi: 10.1016/j.idnow.2026.105321.

[12] Hansson D, Pharris A, Schmidt AJ, Jonas KJ, Marcus U, Plachouras D, Högberg LD, Mårdh O, Canevari J. Estimating the impact of doxycycline post-exposure prophylaxis on antibiotic consumption among men who have sex with men using PrEP in the EU/EEA. Euro Surveill. 2026 Aug;31(31). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2026.31.31.2500913.

SEZIONE 3

FARMACOTERAPIE ANTINEOPLASTICHE

Come si sono evoluti nel tempo i pattern di utilizzo delle terapie sistemiche orali per il cancro alla prostata in Toscana, con l'introduzione degli anti-androgeni di nuova generazione (apalutamide, enzalutamide, darolutamide) rispetto alla terapia orale precedente maggiormente utilizzata (abiraterone)? Qual è il profilo clinico dei pazienti? Vi sono differenze tra le aree vaste della Regione Toscana? Quali sono stati gli eventi avversi in acuto durante l'utilizzo di tali trattamenti che hanno portato ad una ospedalizzazione o accesso in pronto soccorso?

Qual è il percorso di cura dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale dopo la diagnosi?

- **Pattern di utilizzo delle terapie orali nel carcinoma prostatico in Toscana: studio osservazionale retrospettivo basato su database amministrativi regionali**
- **Follow-up terapeutico dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale: evidenze dal Registro Tumori del Veneto**

Pattern di utilizzo delle terapie orali nel carcinoma prostatico in Toscana: studio osservazionale retrospettivo basato su database amministrativi regionali

Autori:
Università di Pisa: Irma Convertino, Emiliano Cappello, MariaCristina DiGangi, Benedetta Huryk, Carmela Grillo, Matteo Fornai, Guido Bocci
Asl Toscana Nord Ovest: Giacomo Allegrini
ARS Toscana: Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, Rosa Gini
Università degli Studi di Firenze: Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte
Regione Toscana: Janette Monzillo

Domanda

Come si sono evoluti nel tempo i pattern di utilizzo delle terapie sistemiche orali per il cancro alla prostata in Toscana, con l'introduzione degli anti-androgeni di nuova generazione (apalutamide, enzalutamide, darolutamide) rispetto alla terapia orale precedente maggiormente utilizzata (abiraterone)? Qual è il profilo clinico dei pazienti? Vi sono differenze tra le aree vaste della Regione Toscana? Quali sono stati gli eventi avversi in acuto durante l'utilizzo di tali trattamenti che hanno portato ad una ospedalizzazione o accesso in pronto soccorso?

Contesto della domanda

Il tumore alla prostata rappresenta il secondo tumore più frequentemente diagnosticato negli uomini e la quinta causa di morte per cancro a livello globale, con circa 1,47 milioni di nuovi casi e quasi 400.000 decessi stimati nel mondo nel 2022. A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, si prevede un ulteriore incremento dell'incidenza nei prossimi decenni [1].

Dopo il trattamento radicale della malattia localizzata (prostatectomia radicale o radioterapia), la recidiva biochimica, definita dall'innalzamento dei livelli di antigene prostatico specifico (PSA), si verifica in circa un terzo dei pazienti: nel 20–50% dei casi dopo prostatectomia e nel 30–40% dopo radioterapia.

La recidiva biochimica è definita, secondo criteri specifici, da un valore di PSA ≥ 0,2 ng/mL confermato da due misurazioni consecutive dopo prostatectomia oppure, dopo radioterapia, da un aumento del PSA ≥ 2 ng/mL oltre il valore nadir post-radioterapia (criterio di Phoenix). La valutazione comprende inoltre il tempo di raddoppiamento del PSA (PSADT): un PSADT rapido, generalmente ≤ 10 - 12 mesi, oppure un PSADT lento (> 12 mesi).

Sebbene non tutti i pazienti progrediscano verso forme cliniche avanzate, la recidiva biochimica comporta un aumento del rischio di progressione metastatica (circa un terzo dei casi) e di mortalità specifica per tumore della prostata [2].

Negli ultimi anni, il trattamento del carcinoma prostatico ha subito un'importante evoluzione grazie all'introduzione degli inibitori di seconda generazione del recettore degli androgeni (ARIs) — apalutamide, enzalutamide e darolutamide — indicati in associazione alla terapia di deprivazione androgenica (ADT), e all'impiego crescente dell'inibitore della sintesi androgenica abiraterone [3].

I trial clinici registrativi hanno ampiamente dimostrato l'efficacia di queste molecole. Apalutamide, nello studio SPARTAN, ha dimostrato in combinazione con ADT, una sopravvivenza mediana libera da metastasi (MFS) di 40,5 mesi rispetto ai 16,2 mesi con placebo (HR 0,28; IC 95% 0,23–0,35; p < 0,001) [4]. Enzalutamide, nello studio PROSPER, ha mostrato una MFS di 36,6 mesi rispetto ai 14,7 mesi con placebo (HR 0,29; IC 95% 0,24–0,35; p < 0,001) [5]. Darolutamide, nello studio ARAMIS, ha evidenziato una MFS di 40,4 mesi rispetto ai 18,4 mesi con placebo (HR 0,41; IC 95% 0,34–0,50; p < 0,001) [6]. Ulteriori trial (tra cui ARCHES, STRIVE, TERRAIN e PREVAIL) [7-10] hanno confermato i benefici clinici sia nel carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC) sia in quello resistente alla castrazione (mCRPC).

Parallelamente, anche per abiraterone esiste una solida ed estesa letteratura scientifica a supporto del suo impiego nei diversi contesti di malattia. Nel setting mHSPC, gli studi di fase III LATITUDE [11] e STAMPEDE [12] hanno dimostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) con l'aggiunta di abiraterone (in associazione a prednisone/prednisolone) alla ADT. Nel setting CRPC, i trial registrativi COU-AA-301 [13], in pazienti già trattati con chemioterapia a base di docetaxel, e COU-AA-302 [14], in pazienti naïve alla chemioterapia, hanno evidenziato l'efficacia del farmaco, con un prolungamento clinicamente e statisticamente significativo della OS.

Alla luce di tali evidenze, le principali linee guida internazionali e nazionali (ASCO [15], NCCN [16], ESMO [17], AIOM [18]) raccomandano l'impiego diabiraterone, apalutamide, enzalutamide e darolutamide nei setting terapeutici in cui ne è stata dimostrata l'efficacia. Tuttavia, esistono precise differenze nelle indicazioni autorizzative in funzione dello specifico profilo clinico (**Tabella 1**):

- Carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC/M0 CRPC) ad alto rischio: in questa popolazione abiraterone non dispone di indicazione autorizzativa; il trattamento è riservato agli ARIs di seconda generazione (apalutamide, enzalutamide e darolutamide) sulla base dei rispettivi trial dedicati SPARTAN, PROSPER e ARAMIS.
- Carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC): le indicazioni per la terapia ormonale orale riguardano principalmente abiraterone ed enzalutamide.

Tabella 1
Indicazioni approvate e rimborsate SSN dei farmaci in studio

Farmaco	Indicazione	Approvazione EMA, *anno*	Rimborsabilità SSN, *anno*
Abiraterone (Zytiga)[1]	Indicato in associazione a prednisone o prednisolone per il trattamento del mCRPC, negli uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel	2011	2013
	Indicato in associazione a prednisone o prednisolone per: - il trattamento del mCRPC negli uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; - il trattamento del mCRPC negli uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.	2012	2014
	È indicato in associazione a prednisone o prednisolone per: - il trattamento del mHSPC di nuova diagnosi ad alto rischio negli uomini adulti, in associazione alla terapia di ADT; - il trattamento del mCRPC negli uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; - il trattamento del mCRPC negli uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.	2017	Non rimborsato secondo la determina AIFA del 2020*
Enzalutamide (Xtandi)	Trattamento di uomini adulti con mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel	2013	2014
	-Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel.	2014	2016
	-Trattamento di uomini adulti affetti da nmCRPC ad alto rischio; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel.	2018	2021
	-Trattamento di uomini adulti affetti da mHSPC, in associazione alla terapia di ADT; -Trattamento di uomini adulti affetti da nmCRPC ad alto rischio; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel.	2021	2022
	- In monoterapia o in associazione alla terapia di ADT, per il trattamento di uomini adulti affetti da nmHSPC con recidiva biochimica ad alto rischio, non candidabili alla radioterapia di salvataggio; - In associazione alla terapia di ADT, per il trattamento di uomini adulti affetti da mHSPC - Per il trattamento di uomini adulti affetti da nmCRPC ad alto rischio; - Per il trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; - Per il trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel.	2024	2025
Apalutamide (Erleada)	In uomini adulti per il trattamento del nmCRPC ad alto rischio di sviluppare una malattia metastatica	2019	2019
	-Negli uomini adulti, per il trattamento del mHSPC, in associazione alla terapia di ADT; -Negli uomini adulti, per il trattamento del nmCRPC, ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica.	2020	2022
Darolutamide (Nubeqa)	Trattamento degli uomini adulti con nmCRPC che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica	2020	2021
	Per il trattamento di uomini adulti affetti da: -mHSPC, in associazione a docetaxel e terapia di ADT; -nmCRPC, ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica.	2023	2024
	Per il trattamento degli uomini adulti affetti da: -mHSPC, in associazione alla terapia di ADT; -NmCRPC, ad alto rischio di sviluppare una malattia metastatica; - mHSPC, in associazione a docetaxel e alla terapia di ADT	2025	2026

* Da marzo 2024 abiraterone è rimborsato a carico del SSN ai sensi della L. 648/1996 limitatamente all'associazione con docetaxel e ADT nei pazienti mHSPC ad alto volume".

[1] Dal 2021 abiraterone è fuori brevetto (off patent); il primo farmaco equivalente è stato autorizzato all'immissione in commercio.

Dal punto di vista della tollerabilità e della sicurezza, gli effetti avversi più frequentemente associati agli ARIs includono fatigue, ipertensione, cadute e fratture. In particolare, apalutamide si associa a un maggior rischio di rash cutaneo e ipotiroidismo; enzalutamide a convulsioni e ischemia cardiaca; darolutamide a fatigue, fratture ed epatotossicità [3]. Una metanalisi di trials randomizzati ha evidenziato, per enzalutamide, un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari, in particolare per infarto miocardico acuto (OR 3,11; IC95% 1,17–8,28; p=0,02), malattia coronarica (OR 8,33; IC95% 1,54–44,95; p=0,01) e ipertensione severa (OR 4,94; IC95% 1,11–22,06; p=0,04). Complessivamente, gli ARIs sono risultati associati a un aumento del rischio di ipertensione di qualsiasi grado, angina pectoris e infarto miocardico, con differenze tra i singoli principi attivi [19].

Va tuttavia considerato che nei trial clinici registrativi erano generalmente esclusi i pazienti con patologie cardiache clinicamente significative al basale. Ciò rende particolarmente rilevante il monitoraggio e la caratterizzazione di tali eventi nella popolazione non selezionata della pratica clinica reale (*real-world*).

In questo contesto, la scelta terapeutica può essere orientata dal profilo di sicurezza dei diversi trattamenti e dalle caratteristiche del singolo paziente, con particolare attenzione al rischio metabolico e cardiovascolare. L'analisi dei database amministrativi sanitari della regione Toscana consente di descrivere i pattern prescrittivi, valutare l'andamento dell'utilizzo dei nuovi ARIs rispetto ad abiraterone e stimare la frequenza degli eventi avversi che hanno comportato ospedalizzazione o accessi in pronto soccorso. Il protocollo di studio è stato registrato su HMA-EMA Catalogues (EUPAS1000001049).

Come siamo arrivati alla risposta

È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo e descrittivo basato sui dati amministrativi sanitari della regione Toscana nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2016 e il 31 dicembre 2025. La coorte ha incluso tutti i soggetti residenti in Toscana, iscritti al Servizio Sanitario Regionale (SSR) e di età ≥ 18 anni, che avevano ricevuto almeno una dispensazione di uno dei farmaci in studio (abiraterone, apalutamide, enzalutamide o darolutamide) nella data indice. Sono stati esclusi i pazienti con meno di 24 mesi di storia informativa disponibile nell'anagrafe sanitaria prima della data indice (*look-back*).

Gli utilizzatori sono stati classificati come:

- **utilizzatori in 1ª linea**: soggetti con prima dispensazione del farmaco indice e nessuna dispensazione di uno qualsiasi degli altri farmaci in studio nel *look-back*;
- **utilizzatori no first: soggetti** con prima dispensazione del farmaco indice e almeno una dispensazione precedente di uno degli altri farmaci in studio nel *look-back*.

L'esposizione ai trattamenti orali in studio è stata definita mediante i codici ATC nei flussi di dispensazione della farmaceutica territoriale e diretta.

Il follow-up si estendeva dalla data indice fino al 31 dicembre 2025, oppure fino alla data di decesso, trasferimento fuori regione, perdita al follow-up, interruzione del trattamento o *switch* verso altri farmaci antitumorali. Sono state condotte analisi descrittive degli utilizzatori in 1ª linea riguardanti il profilo demografico e clinico - età, sesso, area vasta centro (CE), Nord-Ovest (NO) e Sud-Est (SE) – le comorbidità al basale, i trattamenti concomitanti i pattern di trattamento e gli eventi avversi.

Le comorbidità considerate comprendevano ipertensione, cardiopatia ischemica, infarto miocardico, aritmie, angina, ictus ischemico o emorragico, attacco ischemico transitorio, scompenso cardiaco, dislipidemia, diabete mellito e insufficienza renale cronica. I trattamenti concomitanti, almeno due dispensazioni nei 12 mesi precedenti la data indice, comprendevano corticosteroidi, antianginosi, antitrombotici, ipolipemizzanti, antidiabetici e bifosfonati.

I risultati sono presentati come frequenze assolute e percentuali; mediana e intervallo interquartile (IQR). È stata descritta la distribuzione degli utilizzatori per anno di calendario (2016–2025) e per area vasta.

Sono stati identificati 5.437 soggetti iscritti al SSR con un periodo di osservazione sovrapposto al periodo di studio (2016-2025). Dopo la verifica dell'anagrafe sanitaria, della coincidenza dei periodi di osservazione e il filtro per età (≥ 18 anni alla data indice), la popolazione finale analizzata è risultata di 5.167 soggetti.

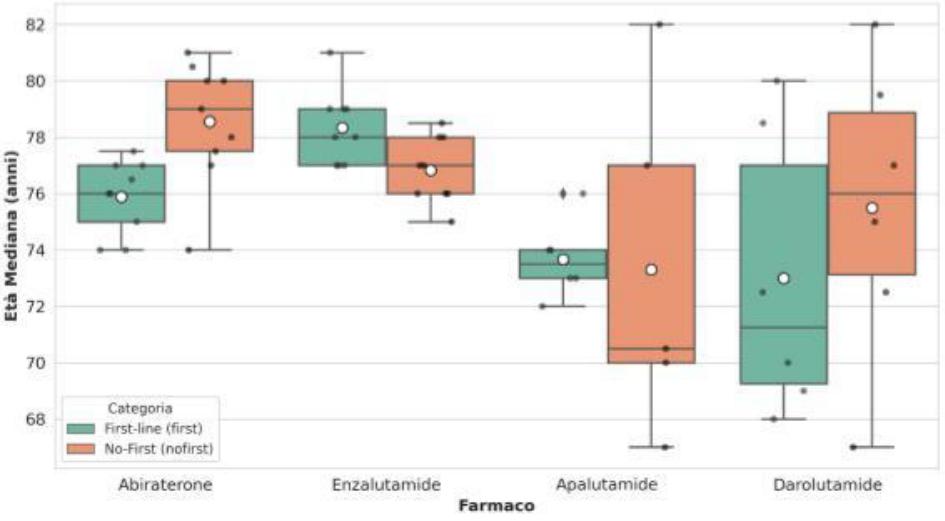
La distribuzione del farmaco è la seguente:

- abiraterone: 2.577 utilizzatori, di cui l'84% in 1ª linea e il 16% linee no first;
- enzalutamide: 2.309 utilizzatori, di cui il 72% in 1ª linea e il 28% linee no first;
- apalutamide: 663 utilizzatori, di cui il98% in 1ª linea e 2% linee no first;
- darolutamide: 183 utilizzatori, di cui 91% in 1ª linea e 9% linee no first.

Poiché alcuni pazienti possono aver ricevuto più un farmaco in studio durante il periodo osservato, la somma degli utilizzatori per singolo principio attivo può superare il numero totale dei soggetti inclusi nella coorte.

I pazienti trattati con le molecole di più recente introduzione (apalutamide e darolutamide) presentano un'età mediana in 1ª linea inferiore (~73 anni) rispetto ai farmaci introdotti precedentemente, con età mediana compresa tra circa 76 e 78 anni. (**Figura 1**).

Figura 1
Età mediana negli utilizzatori first e no-first per i quattro farmaci in studio



Età mediana per linea di trattamento e per ciascun farmaco in studio

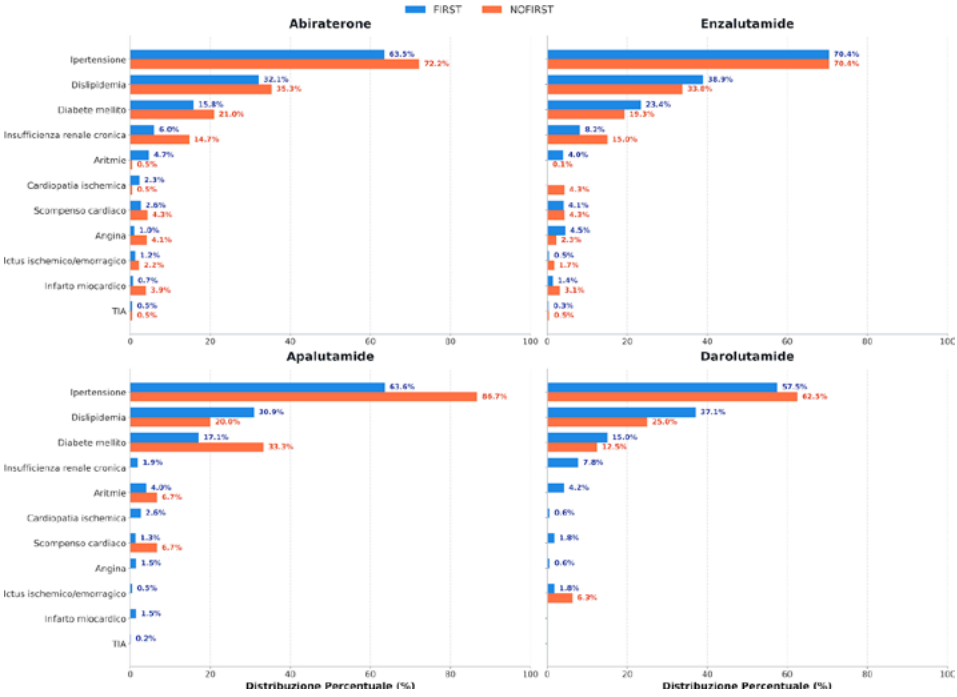
Per quanto riguarda le caratteristiche al baseline, si osserva che i corticosteroidi e gli antitrombotici risultano tra i farmaci concomitanti più frequentemente dispensati in tutte e quattro le coorti, con una prevalenza generalmente maggiore negli utilizzatori in linee no first. Per abiraterone, l'associazione con deltacortene 5mg due volte al giorno è prevista dalla scheda tecnica.

Tra le comorbilità considerate, le più rappresentate sono l'ipertensione e le dislipidemie. La distribuzione delle comorbilità risulta sostanzialmente simile negli utilizzatori in 1ª linea per tutti e quattro i farmaci in studio (**Figura 2**).

La distribuzione per area vasta degli utilizzatori in 1ª linea (n = 4.634) ha mostrato che l'area vasta Centro raccoglie la quota maggiore, pari al 43% (1.981 pazienti), seguita dalla Nord-Ovest con il 34% (1.574 pazienti) e dalla Sud-Est con il 23% (1.079 pazienti).

Osservando la ripartizione geografica per singolo farmaco, abiraterone presenta quote simili nell'area vasta Nord-Ovest (40%) e nella Centro (39%), mentre nella Sud-Est risulta utilizzato nel 21% dei casi. Enzalutamide è il più utilizzato nell' area vasta Centro(48%), con quote simili invece nella Nord-Ovest (28%) e nella Sud-Est (25%). Apalutamide è il più utilizzato nell' area vasta Centro (42%), seguito dalla Nord-Ovest (33%) e dalla Sud-Est (26%) Darolutamide è più utilizzato nell' area vasta Centro (41%), seguito dalla Sud-Est (36%) e dalla Nord-Ovest (23%).

Figura 2
Comorbilità negli utilizzatori in 1ª linea e linee no first per i farmaci in studio

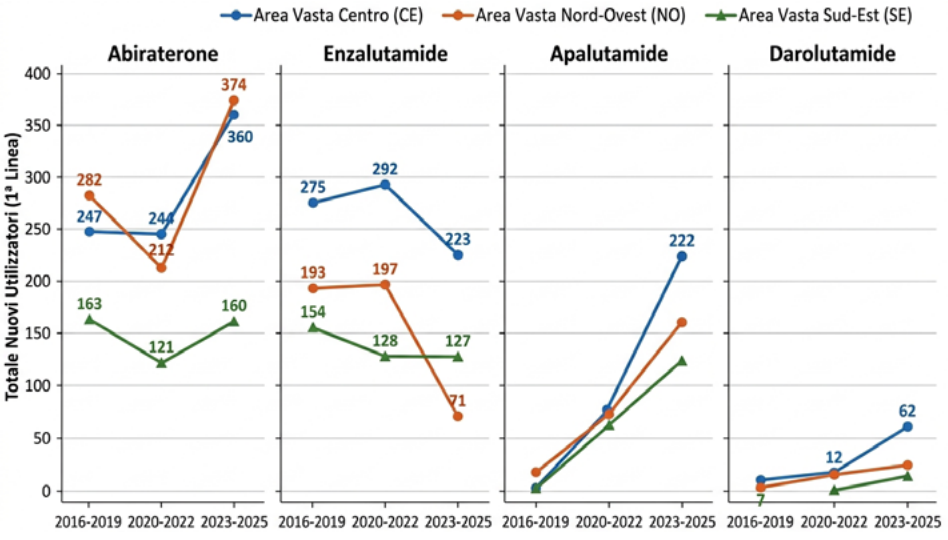


Le comorbidità sono state ottenute utilizzando algoritmi basati sulle informazioni registrate in uno o più flussi attraverso le terminologie di codifica ICD-9-CM per le diagnosi e i codici ATC per i farmaci utilizzati come proxy di patologia nei 24 mesi.

Abiraterone in 1ª linea presenta un trend in costante e progressivo aumento in tutte e tre le aree vaste, raggiungendo il valore massimo nel triennio 2023–2025 (308 pazienti in area vasta CE, 371 in NO, 160 in SE). Tale incremento è coerente con gli indirizzi di politica farmaceutica della Regione Toscana: a partire dal 2023, infatti, le direttive di budget e gli indicatori di monitoraggio prescrittivo regionali hanno introdotto una raccomandazione specifica per i farmaci per il carcinoma prostatico, fissando un target prescrittivo pari ad almeno il 70% di pazienti trattati con abiraterone sul totale dei trattati con terapie orali per tale patologia. Questa misura è stata adottata in seguito alla scadenza brevettuale del principio attivo abiraterone e alla disponibilità dei relativi farmaci generici, con l'obiettivo di favorire la sostenibilità economica e il rapporto costo-efficacia nell'ambito del SSR. Enzalutamide ha registrato il picco di utilizzo nel triennio 2020–2022, con292 pazienti nell' area vasta Centro, 193 nella Nord-Ovest e 128 nella Sud-Est, seguito da una flessione nel periodo 2023–2025 (223 in CE, 71 in NO, 127 in SE). Coerentemente con le rispettive date di immissione

in commercio, apalutamide e darolutamide mostrano un incremento dell'utilizzo a partire dal triennio 2020–2022, che prosegue nel 2023–2025. In tale periodo, il numero di utilizzatori in prima linea raggiunge222 nella Centro, 159 nella Nord-Ovest e 123 nella Sud-Est per apalutamide, e 62 nella Centro, 48 nella Nord-Ovest e 57 nella Sud-est per darolutamide nelle aree vaste CE, NO e SE. (**Figura 3**).

Figura 3
Trend negli anni (2016-2025) degli utilizzatori in 1ª linea per area vasta



Distribuzione numerica degli utilizzatori in 1ª linea negli anni 2016-2025 per farmaco e area vasta

Si osserva una lieve riduzione dell'età mediana in 1ª linea in tutte le aree vaste dal 2016 al 2025: nell'area vasta Centro passa da 77,1 a 75,3 anni; nella Nord-Ovest da 78,1 a 75,3 anni; nella Sud-Est da 78,0 a 75,3 anni. Nel triennio 2023–2025, l'età mediana converge a 75,3 anni in tutte e tre le aree.

La prevalenza delle comorbilità negli utilizzatori in 1ª linea per area vasta conferma l'ipertensione come condizione più frequente, interessando il 67% dei pazienti nell' area vasta Centro, il 66% nella Nord-Ovest e il 65% nella Sud-Est. La dislipidemia è presente nel 33% (CE), 35% (NO) e 37% (SE) della coorte. Il diabete mellito è stato rilevato nel 17% dei pazienti della Centro, 22% nella Nord-Ovest e 16% nella Sud-Est. L'insufficienza renale cronica è presente nel 6% dei pazienti della Centro e della Nord-Ovest e nel 9% della Sud-Est.

Le patologie cardiovascolari considerate (aritmie, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, angina, ictus e infarto miocardico) mostrano una distribuzione omogenea sul territorio regionale, negli utilizzatori in 1ª linea, con frequenze individuali inferiori al 6%. Anche i trattamenti concomitanti presentano una distribuzione simile nelle tre aree vaste: antitrombotici 43% nella Centro, 48% nella Nord-Ovest e 48% nella Sud-Est; ipolipemizzanti (34% CE, 33% NO, e 31% SE), corticosteroidi (30% CE, 29% NO e 26% SE) e antidiabetici (16% CE, 21% NO e 15% SE)

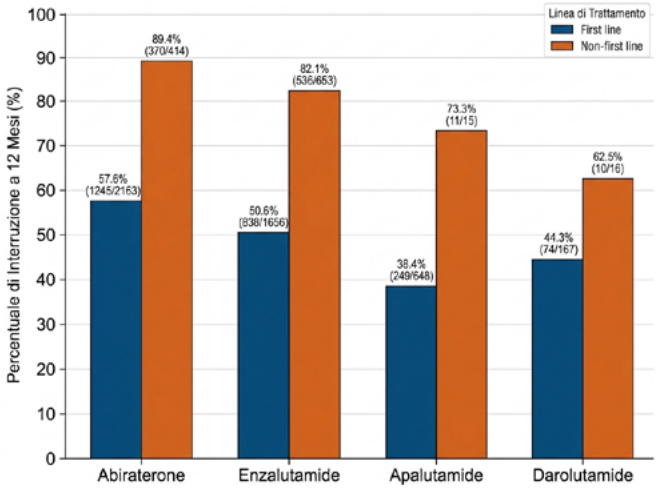
Gli eventi di *switch* verso un altro farmaco in studio o verso altri farmaci chemioterapici (classe ATC L01) sono stati rilevati nei 12 mesi successivi alla data indice. Per abiraterone, enzalutamide e apalutamide gli utilizzatori dei farmaci in linee no first mostrano una frequenza di passaggio superiore rispetto ai pazienti in 1ª linea. Il tasso di *switch* nelle linee no first è quasi il doppio, o superiore, rispetto alla 1ª linea (27.8% vs 17.5% per abiraterone, 19.9% vs 9.8% per enzalutamide, 13.3% vs 6.2% per apalutamide). Per darolutamide, i tassi di *switch* risultano simili tra la 1ª e le linee no first (circa il 18%), tuttavia, il dato si basa su una numerosità molto limitata, pari a 3 casi su 16 utilizzatori nelle linee no first. Il dettaglio sulla tipologia di farmaci verso cui avviene lo *switch* ha mostrato che, in tutte e quattro le coorti, la maggior parte degli *switch* sia in 1ª linea sia in linee no first, avviene verso altri agenti chemioterapici (ATC L01). Questo dato è compatibile con un utilizzo più frequente di tali opzioni nelle fasi avanzate della malattia, potenzialmente in presenza di progressione, ma i dati amministrativi non consentono di attribuire con certezza la motivazione clinica del cambiamento terapeutico. È interessante notare che non si osserva una quota di switch da enzalutamide ad abiraterone, poiché nella pratica oncologica è noto il limitato beneficio dell'impiego sequenziale di abiraterone dopo un ARI di seconda generazione (**Tabella 2**).

Sono state inoltre valutate l'interruzione del farmaco indice (*discontinuation*), definita come l'assenza di ulteriori dispensazioni a partire dall'ultima registrata, al termine della copertura stimata dalla confezione (28 giorni), maggiorata di un periodo di tolleranza (*grace period*) di 56 giorni, e la ripresa del trattamento tra i discontinuatori (*discontinuers),* considerando coloro che presentavano una dispensazione di uno dei farmaci in studio successiva al *grace period*. Abiraterone ed enzalutamide mostrano percentuali superiori all'80% negli utilizzatori in linee no first, rispetto al 50-60% nella prima linea. Per apalutamide e darolutamide, il trend è simile, con percentuali di interruzione nelle linee no first rispettivamente del 73% (11/15) e del 63% (10/16), a fronte di valori inferiori al 45% in 1ª linea. La numerosità delle coorti di apalutamide e darolutamide nelle linee no first è tuttavia molto limitata (**Figura 4**).

Tabella 2
Eventi di *switch* per farmaco e linea

Farmaco	Dettaglio switch	Prima linea (n)	Linee no first (n)
Abiraterone	**Totale utilizzatori**	**2.163**	**414**
	verso Apalutamide	2	3
	verso Enzalutamide	62	12
	verso Darolutamide	1	0
	verso Altri oncologici (ATC L01)	314	100
	Totale Switch	**379**	**115**
Enzalutamide	**Totale utilizzatori**	**1.656**	**653**
	verso Apalutamide	2	1
	verso Altri oncologici (ATC L01)	161	12
	Totale Switch	**163**	**130**
Apalutamide	**Totale utilizzatori**	**648**	**15**
	verso Enzalutamide	5	1
	verso Darolutamide	3	0
	verso Altri oncologici (ATC L01)	32	1
	Totale Switch	**40**	**2**
Darolutamide	**Totale utilizzatori**	**167**	**16**
	vs Enzalutamide	1	0
	vs Altri oncologici (L01)	29	3
	Totale Switch	**30**	**3**

Figura 4
Distribuzione delle interruzioni del farmaco indice a 12 mesi

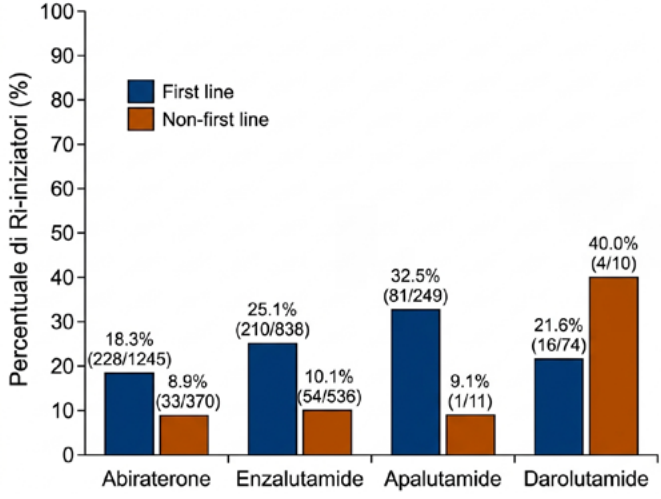


La distribuzione percentuale è stata calcolata sul totale degli utilizzatori per ciascuna linea per farmaco

Per abiraterone, enzalutamide ed apalutamide, i pazienti in 1ª linea classificati come *discontinuers* sono più propensi a riprendere una terapia tra quelle di interesse rispetto a quelli nelle linee no first. In particolare, in 1ª linea, circa un terzo dei pazienti che interrompono apalutamide e circa un quarto di quelli che interrompono enzalutamide riprendono un trattamento, a fronte di percentuali più basse nelle linee no first (circa il 9-10%). Darolutamide mostra una tendenza inversa, con una percentuale maggiore di ripresa del trattamento nelle linee no first (40%). Anche in questo caso, il dato si basa su una numerosità molto ridotta, pari a 4 utilizzatori su 10.

Queste osservazioni suggeriscono che, soprattutto per abiraterone ed enzalutamide, le due coorti più numerose, 20% circa di interruzioni in 1ª linea, sono interruzioni temporanee. Le possibili cause includono tossicità o patologie intercorrenti (es. complicanze cardiovascolari) che necessitano la temporanea sospensione del trattamento farmacologico. Tuttavia, i database amministrativi non consentono di confermare la motivazione clinica della sospensione o della ripresa (**Figura 5**).

Figura 5 Distribuzione dei soggetti *discontinuers* che riprendono un trattamento

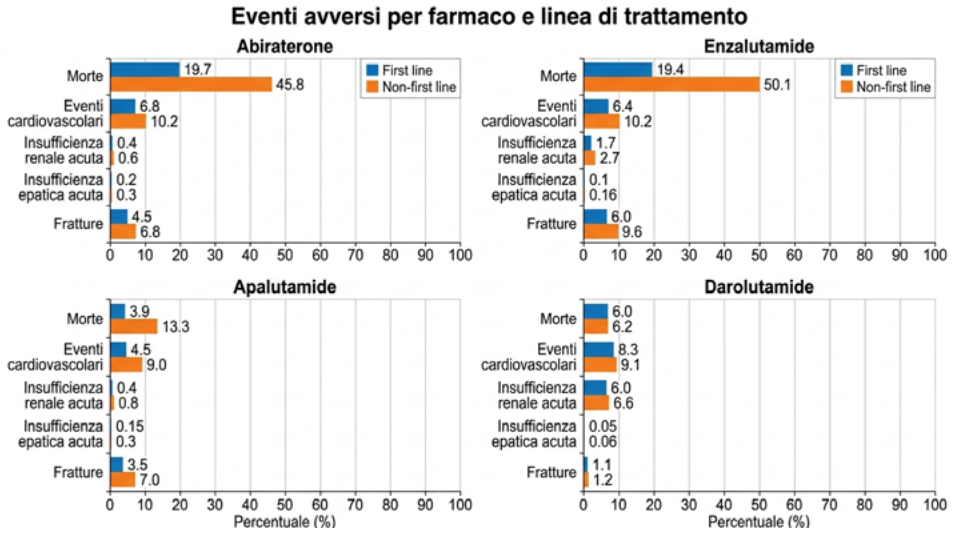


La distribuzione percentuale è stata calcolata sul totale degli interruttori per ciascuna linea per farmaco

Gli eventi avversi sono stati rilevati dalle ospedalizzazioni, attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), e dagli accessi in pronto soccorso nei 12 mesi di follow-up. Gli eventi considerati comprendevano infarto miocardico acuto, ictus, scompenso cardiaco, angina, aritmie, insufficienza renale acuta, insufficienza epatica acuta e fratture.

Abiraterone ed enzalutamide mostrano un profilo di sicurezza pressochè simile, sia in 1ª linea sia in linee no first, per tutti gli eventi osservati. Per apalutamide e darolutamide si registrano frequenze inferiori di eventi, ma il ridotto numero di utilizzatori, il tempo di osservazione più breve e l'assenza di un'analisi comparativa adeguata non consentono di interpretare tale differenza come indicativa di una maggiore sicurezza (**Figura 6**).

Figura 6
Eventi avversi che hanno comportato ospedalizzazione o accessi in pronto soccorso



La distribuzione percentuale degli eventi avversi in acuto è stata calcolata sul totale degli utilizzatori per ciascuna linea per farmaco

Risposta

Tra il 2016 e il 2025 sono stati inclusi 5.167 pazienti toscani con carcinoma prostatico trattati con terapie orali (abiraterone, enzalutamide, apalutamide e darolutamide), la maggior parte dei quali in 1ª linea. I trattati con le molecole più recenti (apalutamide e darolutamide) mostrano un'età mediana inferiore in 1ª linea (~73 anni). Le comorbilità al basale (ipertensione ~60–70%, dislipidemie ~30–38%) e i farmaci concomitanti risultano simili tra le quattro coorti in 1ª linea. L'Area Vasta Centro raccoglie la quota maggiore di utilizzatori in 1ª linea (43%), seguita da Nord-Ovest (34%) e Sud-Est (23%), evidenziando un uso differenziato dei singoli farmaci tra territori. Si osserva un netto incremento prescrittivo di abiraterone nel triennio 2023–2025 in tutte le aree, guidato dalla raccomandazione regionale del 2023 che ha fissato un target di utilizzo del 70% per abiraterone generico a tutela della sostenibilità economica. La maggior parte degli switch avviene verso la chemioterapia, riconducibile a progressione di malattia. Circa il 20% dei pazienti in 1ª linea che interrompono abiraterone ed enzalutamide riprende successivamente la terapia, indicando che una quota consistente delle sospensioni è solo temporanea (es. dovuta a tossicità gestibili).

Abiraterone ed enzalutamide mostrano un profilo di sicurezza reale sovrapponibile. I tassi inferiori di eventi avversi registrati per apalutamide e darolutamide non indicano una maggiore sicurezza, ma dipendono dalla minore numerosità e dal minor tempo di osservazione. L'analisi real-world è condizionata dalle differenti date di rimborsabilità SSN e dall'assenza nei dati amministrativi di variabili cliniche chiave (es. volume e classe di rischio). Sono necessari studi comparativi diretti e aggiustati per caratteristiche cliniche per definire il ruolo delle singole molecole nei diversi sottogruppi di rischio in Toscana.

Riferimenti bibliografici

1. Elizabeth J. Schafer, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, Isabelle Soerjomataram, Alberto Briganti, William Dahut, Freddie Bray, Ahmedin Jemal. Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update. European Urology, Volume 87, Issue 3, 2025, Pages 302-313, ISSN 0302-2838. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.11.013.

2. Simon NI, Parker C, Hope TA, Paller CJ. Best Approaches and Updates for Prostate Cancer Biochemical Recurrence. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022 Apr;42:1-8. doi: 10.1200/EDBK_351033.

3. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/medicines. Accesso 31 marzo 2026.

4. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al.; SPARTAN Investigators. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378(15):1408-1418. doi:10.1056/NEJMoa1715546.

5. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536.

6. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med. 2020;383(11):1040-1049. doi:10.1056/NEJMoa2001342.

7. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974-2986. doi:10.1200/JCO.19.00799.

8. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. J Clin Oncol. 2016;34(18):2098-2106. doi:10.1200/JCO.2015.64.9285.

9. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17(2):153-163. doi:10.1016/S1470-2045(15)00518-5.

10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al.; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095.

11. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev B, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352-360. doi:10.1056/NEJMoa1704174.

12. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Getting Started on Androgen-Deprivation Therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-351. doi:10.1056/NEJMoa1702901.

13. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618.

14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1208400.

15. Virgo KS, Rumble RB, Talcott JA, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(11):1274-1305. doi:10.1200/JCO.20.03256.

16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 2.2025. Available from: https://www.nccn.org.

17. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-1134. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011.

18. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee Guida Carcinoma della Prostata*. Edizione 2023-2024. Reperibile su: https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/.

19. Zhou S, Alerasool P, Kishi N, Joshi H, Sahni G, Tsao CK. Cardiovascular Toxicity Associated With Androgen Receptor Axis-Targeted Agents in Patients With Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Genitourin Cancer. 2024 Jun;22(3):102066. doi: 10.1016/j.clgc.2024.102066.

Follow-up terapeutico dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale: evidenze dal Registro tumori del Veneto

Alessandra Andreotti, Eliana Ferroni, Stefano Guzzinati, Manuel Zorzi – Registro Tumori del Veneto, Servizio Epidemiologico Regionale, Azienda Zero, Padova
Giuseppe Lombardi – U.O.C. Oncologia 1 – U.O.S. Neuro-Oncologia, Istituto Oncologico Veneto IOV I.R.C.C.S., Padova

Domanda

Qual è il percorso di cura dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale dopo la diagnosi?

Contesto della domanda

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie che interessano principalmente il cervello e comprendono diverse entità istologiche, tra cui i gliomi, che rappresentano la tipologia più frequente nell'adulto [1]. Sebbene costituiscano circa il 2% di tutti i tumori, queste patologie sono associate a un elevato impatto clinico in termini di morbilità e mortalità, in particolare per le forme più aggressive, come il glioblastoma, per le quali la sopravvivenza rimane sfavorevole [2].

In Europa vengono diagnosticati ogni anno circa 28mila nuovi casi di tumore dell'SNC [3]. In Italia, a differenza di altri Paesi industrializzati, l'incidenza di queste neoplasie è rimasta sostanzialmente stabile negli ultimi anni [4, 5]. Sebbene siano disponibili dati consolidati relativi all'incidenza e alla sopravvivenza, le informazioni sui trattamenti effettuati nella pratica clinica e sui percorsi terapeutici seguiti dai pazienti risultano ancora limitate.

La gestione dei pazienti con tumore dell'SNC richiede un approccio multidisciplinare e può includere diverse strategie terapeutiche, quali chirurgia, radioterapia e trattamenti farmacologici. La scelta del trattamento dipende dalle caratteristiche della malattia e del paziente, rendendo rilevante la disponibilità di dati di popolazione in grado di descrivere il percorso di cura nella pratica clinica reale [6].

L'analisi dei dati del Registro Tumori del Veneto consente di approfondire il percorso terapeutico dei pazienti con tumore dell'SNC, fornendo informazioni utili per professionisti sanitari, ricercatori, decisori e programmatori sanitari. La

descrizione dei trattamenti ricevuti nel periodo successivo alla diagnosi permette, infatti, di integrare le evidenze derivanti dagli studi clinici con la realtà assistenziale della popolazione, contribuendo a una migliore comprensione della gestione della malattia, come descritto nello studio pubblicato ad aprile 2026 sulla rivista scientifica «Current Oncology» [7].

Come siamo arrivati alla risposta

Lo studio analizza una coorte di pazienti adulti, residenti nella Regione Veneto, con diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale tra il 2016 e il 2020, registrati dal Registro Tumori del Veneto (RTV).

Al fine di mappare i sottotipi di tumore dell'SNC è stata applicata la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2016 [8], in uso durante il periodo di studio (2016–2020). Per garantire la rilevanza epidemiologica, l'analisi è stata limitata al glioblastoma e ad altri tipi comuni di tumore dell'SNC. Poiché il grado istologico dei tumori dell'SNC non viene generalmente registrato, tale informazione è stata recuperata dai referti di anatomia patologica a testo libero tramite uno specifico algoritmo di *text mining*, capace di estrarre e standardizzare il grado superando le diverse varianti lessicali e di formattazione. Nella coorte sono stati inclusi anche i meningiomi di grado 2 e 3, considerati clinicamente maligni. In particolare, i sottotipi di tumori dell'SNC analizzati sono i seguenti:

- Glioblastoma (IDH-wildtype e IDH-mutato);
- Astrocitoma di grado 2-3;
- Meningioma di grado 2-3;
- Oligodendroglioma di grado 2-3;
- Ependimoma di grado 2-3;
- Medulloblastoma.

L'utilizzo di questo sistema di classificazione ha permesso di stratificare la coorte in base alla biologia del tumore e alle caratteristiche prognostiche, fornendo così il quadro di riferimento per le successive analisi delle traiettorie terapeutiche.

La coorte finale oggetto di studio è composta da 1.634 casi incidenti di tumore dell'SNC, diagnosticato nel periodo 2016-2020 in Veneto. La distribuzione delle caratteristiche demografiche della popolazione studiata è riportata in **Tabella 1**.

Tabella 1
Caratteristiche demografiche della coorte di pazienti con tumori dell'SNC per tipo di tumore, sesso e fascia di età (2016-2020)

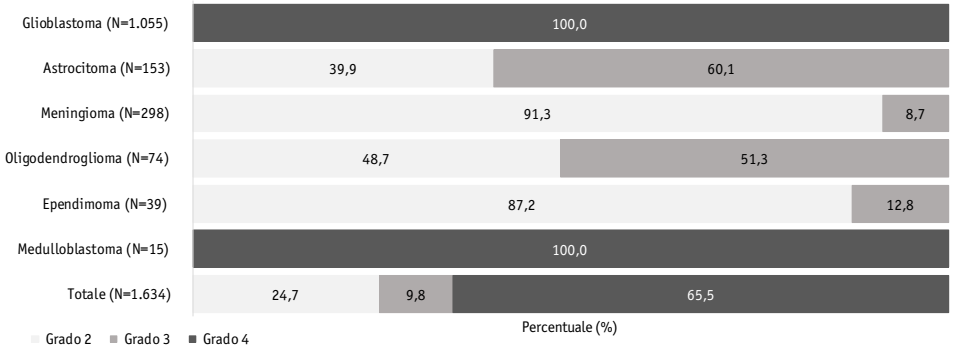
Gruppo tumorale	Sesso		Fascia di età			Totale
Gruppo tumorale	Maschi / N (%)	Femmine / N (%)	18–49 / N (%)	50–69 / N (%)	70+ / N (%)	Totale
Glioblastoma	648/ (61,4)	407/(38,6)	121 / (11,5)	596 / (56,5)	338/(32,0)	1.055/ (64,6)
Astrocitoma grado 2-3	88 / (57,5)	65/(42,5)	70 / (45,8)	58 / (37,9)	25/(16,3)	153/(9,4)
Meningioma grado 2-3	125 / (42,0)	173/(58,0)	47 / (15,8)	120 / (40,2)	131/(44,0)	298/(18,2)
Oligodendroglioma grado 2-3	46 / (62,2)	28/(37,8)	38 / (51,4)	28 / (37,8)	8/(10,8)	74/(4,5)
Ependimoma grado 2-3	23 / (59,0)	16/(41,0)	20 / (51,3)	17 / (43,6)	2/(5,1)	39/(2,4)
Medulloblastoma	8 / (53,3)	7 / (46,7)	11 / (73,3)	1 / (6,7)	3/(20,0)	15/(0,9)
Totale	938 / (57,4)	696/(42,6)	307 / (18,8)	820 / (50,2)	507/(31,0)	1.634/ (100,0)

Dalla Tabella 1 emerge la forte eterogeneità epidemiologica e anagrafica di questa popolazione. Il glioblastoma, infatti, rappresenta quasi i due terzi dell'intera coorte (64,6%), interessando prevalentemente i maschi (61,4%) e concentrandosi nella fascia di età tra i 50 e i 69 anni (56,5%). Al contrario, tumori come gli astrocitomi di grado 2-3 e gli oligodendrogliomi di grado 2-3 mostrano una distribuzione d'età decisamente più giovane, con circa la metà dei casi diagnosticati prima dei 50 anni. I meningiomi ad alto grado (grado 2-3), invece, colpiscono prevalentemente le femmine (58,0%) e si concentrano nelle fasce d'età più avanzate, con l'84,2% dei pazienti che ha 50 o più anni al momento della diagnosi.

Poiché le scelte terapeutiche di follow-up sono strettamente condizionate dall'aggressività e dalle caratteristiche biologiche del tumore, la coorte è stata, inoltre, stratificata per grado istologico (secondo la classificazione OMS 2016), come illustrato in **Figura 1**.

A parte glioblastoma e medulloblastoma, che sono classificati come tumori ad alto grado (Grado 4) (Figura 1), si osserva come più della metà degli astrocitomi (60,1%) e degli oligodendrogliomi (51,3%) siano di grado 3. I meningiomi e gli ependimomi inclusi nella coorte sono, invece, prevalentemente di grado 2 (rispettivamente 91,3% e 87,2%).

Figura 1
Distribuzione percentuale del grado istologico per ciascun sottotipo di tumore dell'SNC (2016-2020)



Al fine di ricostruire i percorsi di cura dei pazienti nella pratica clinica assistenziale, i dati del RTV sono stati linkati individualmente con le principali banche dati amministrative sanitarie regionali, quali le schede di dimissione ospedaliera (SDO), la specialistica ambulatoriale (SPS), la territoriale convenzionata (FRM_A) e la distribuzione diretta e per conto (DDF3). Sotto il profilo metodologico, i trattamenti sono stati identificati applicando algoritmi standardizzati basati sul sistema di codifica internazionale. In particolare, all'interno della banca dati SDO sono state rilevate la chemioterapia mediante i codici di diagnosi ICD-9-CM [9] V58.11–V58.12 o il codice di procedura chirurgica ICD-9-CM 99.25, e la radioterapia mendiate il codice di diagnosi ICD-9-CM V58.0 o i codici di procedura ICD-9-CM 92.20–92.29. Inoltre, all'interno della banca dati SPS la chemioterapia è stata tracciata utilizzando i codici ICD-9-CM 99.25.1 e 99.25.2, mentre la radioterapia è stata identificata mediante i codici ICD-9-CM 92.20–92.29. Infine, nei flussi farmaceutici regionali (FRM_A e DDF3) sono state ricercate tutte le dispensazioni farmaceutiche registrate per i pazienti sottoposti a follow-up terapeutico.

Con riferimento al follow-up terapeutico oncologico, la **Tabella 2** mostra una notevole variabilità in base all'istologia e al grado del tumore.

Tabella 2
Tipologia di trattamento oncologico (chemioterapia/radioterapia) stratificato per tipo di tumore e grado istologico (2016-2020)

Gruppo tumorale	Solo chemioterapia / N (%)	Solo radioterapia / N (%)	Entrambe le terapie / N (%)	Nessuna terapia / N (%)
Glioblastoma	149 (14,1)	75 (7,1)	635 (60,2)	196 (18,6)
Astrocitoma grado 2	13 (21,3)	7 (11,5)	22 (36,1)	19 (31,1)
Astrocitoma grado 3	16 (17,4)	5 (5,4)	60 (65,2)	11 (12,0)
Meningioma grado 2	5 (1,8)	33 (12,1)	3 (1,1)	231 (84,9)
Meningioma grado 3	0 (0,0)	11 (42,3)	0 (0,0)	15 (57,7)
Oligodendroglioma grado 2	12 (33,3)	2 (5,6)	9 (25,0)	13 (36,1)
Oligodendroglioma grado 3	12 (31,6)	1 (2,6)	22 (57,9)	3 (7,9)
Ependimoma grado 2	1 (2,9)	2 (5,9)	2 (5,9)	29 (85,3)
Ependimoma grado 3	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Medulloblastoma	2 (13,3)	4 (26,7)	7 (46,7)	2 (13,3)
Totale	211 (12,9)	140 (8,6)	762 (46,6)	521 (31,9)

L'analisi della Tabella 2 evidenzia come la gestione terapeutica di follow-up ricalchi strettamente l'aggressività biologica della neoplasia. Nei tumori più aggressivi, l'approccio standard basato sul trattamento combinato (chemio-radioterapia concomitante e adiuvante) trova ampia applicazione nella pratica clinica reale: circa il 60,2% dei pazienti con glioblastoma e il 65,2% di quelli con astrocitoma di grado 3 ricevono, infatti, entrambi i trattamenti. Una quota elevata di trattamenti combinati si osserva anche negli oligodendrogliomi di grado 3 (57,9%). Al contrario, nei tumori a minor grado, l'uso delle terapie oncologiche adiuvanti è più contenuto o assente: l'84,9% dei meningiomi di grado 2 e l'85,3% degli ependimomi di grado 2 non ricevono alcun trattamento oncologico chemioterapico o radioterapico nel periodo post-operatorio, venendo gestiti con la sola chirurgia. Nei meningiomi di grado 3, invece, la radioterapia rappresenta il cardine del trattamento post-operatorio (42,3% dei casi).

Per completare la descrizione del percorso di cura, in **Tabella 3** viene descritta la quota di pazienti che completano l'iter terapeutico post-chirurgico integrato rispetto a coloro che vengono gestiti con la sola chirurgia (comprensiva sia di resezione che di sola biopsia).

I risultati mostrati in Tabella 3 confermano come per la grande maggioranza dei pazienti con tumori ad alto grado, il percorso terapeutico reale prevede un approccio integrato multidisciplinare. In particolare, si osserva che l'81,4% dei pazienti con glioblastoma, l'88,0% di quelli con astrocitoma di grado 3 e il 92,1%

con oligodendroglioma di grado 3 affrontano un percorso che combina la chirurgia ai trattamenti oncologici di follow-up. Questo riflette l'aderenza alle linee guida internazionali per i gliomi infiltranti ad alto grado [10, 11]. Di contro, la sola chirurgia rappresenta il percorso definitivo per l'84,9% dei meningiomi di grado 2 e per l'85,3% degli ependimomi di grado 2, configurando scenari clinici in cui il follow-up terapeutico è prevalentemente di tipo osservazionale o radiologico, riservando ulteriori interventi oncologici solo a casi selezionati o alla recidiva.

Tabella 3
Distribuzione dei percorsi terapeutici dei pazienti (Solo Chirurgia vs Chirurgia + Trattamento Oncologico) per tipo di tumore e grado istologico (2016-2020)

Gruppo tumorale	Solo chirurgia / N (%)	Chirurgia + Trattamento Oncologico / N (%)
Glioblastoma	196 (18,6)	859 (81,4)
Astrocitoma grado 2	19 (31,1)	42 (68,9)
Astrocitoma grado 3	11 (12,0)	81 (88,0)
Meningioma grado 2	231 (84,9)	41 (15,1)
Meningioma grado 3	15 (57,7)	11 (42,3)
Oligodendroglioma grado 2	13 (36,1)	23 (63,9)
Oligodendroglioma grado 3	3 (7,9)	35 (92,1)
Ependimoma grado 2	29 (85,3)	5 (14,7)
Ependimoma grado 3	2 (40,0)	3 (60,0)
Medulloblastoma	2 (13,3)	13 (86,7)
Totale	521 (31,9)	1.113 (68,1)

Risposta alla domanda

Il percorso di cura dei pazienti con tumore dell'SNC varia significativamente in base all'istologia e al grado della neoplasia. Nei tumori ad alto grado predomina un approccio integrato multidisciplinare, in cui la chirurgia è seguita da trattamenti oncologici attivi. In particolare, circa il 60% dei pazienti con glioblastoma e il 65% con astrocitoma di grado 3 ricevono il trattamento combinato di chemio- e radioterapia. Al contrario, nei tumori a minor grado o con diversa biologia (come i meningiomi e gli ependimomi di grado 2), il percorso reale è incentrato sulla sola chirurgia (circa l'85% dei casi). Nei meningiomi di grado 3, la sola radioterapia rappresenta il cardine post-operatorio (42,3%).

Riferimenti bibliografici

[1] Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow (Version 1.1); International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2024. Available online: https://gco.iarc.who.int/tomorrow (accessed on 9 October 2025).

[2] Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. Lancet 2018, 392, 432–446.

[3] Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, Weber DC, Ricardi U, Slowinski J, Brandes A, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. Eur. J. Cancer 2012, 48, 1532–1542.

[4] AIOM; AIRTUM; Fondazione AIOM; ONS; PASSI; PASSI d'Argento e SIAPeC-IAP. I Numeri del Cancro in Italia 2023; AIOM: Rome, Italy, 2023.

[5] Andreotti A, Ferroni E, Guzzinati S, Baracco S, Baracco M, Bovo E, Carpin E, Dal Cin A, Greco A, Fiore, AR, et al. Incidence and survival of adult central nervous system tumors in the Veneto region: A population-based registry study (2016–2020). J. Neurooncol. 2025, 176, 9.

[6] Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, Wildrick DM. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. Neurosurgery 1998, 42, 1044–1055.

[7] Ferroni E, Andreotti A, Guzzinati S, Baracco S, Baracco M, Bovo E, Carpin E, Dal Cin A, Greco A, Fiore AR, et al. Real-World Treatment Pathways of Adult Patients with Glioblastoma and Other CNS Tumors: A Population-Based Registry Study. Current oncology. 2026, 33(4), 236.

[8] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues PM, Ellison DW. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. Acta Neuropathol. 2016, 131, 803–820.

[9] U.S. Department of Health and Human Services. International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modifications (ICD-9-CM), 6th ed.; DHHS Publication No. (PHS) 96-1260; Health Care Financing Administration: Washington, DC, USA, 1997.

[10] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. New Engl. J. Med. 2005, 352, 987–996.

[11] Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R, Le Rhun E, Balana C, Chinot O, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Lancet Oncol. 2017, 18, e315–e329.

SEZIONE 4

FARMACOUTILIZZAZIONE NEI BAMBINI E NEGLI ANZIANI:

- **Impatto della campagna di profilassi con nirsevimab sulle ospedalizzazioni da Virus respiratorio sinciziale nella regione Lazio**
- **Pattern di trattamento del broncospasmo pre-scolare nell'ambito delle cure primarie in Italia**
- **Il trattamento del dolore cronico con analgesici oppioidi "forti" in pazienti non oncologici: studio di farmaco-utilizzazione nella provincia di Trento**

Qual è stato l'impatto della campagna di immunoprofilassi con nirsevimab sulle ospedalizzazioni per infezione da Virus respiratorio sinciziale (VRS) nei neonati e nei lattanti nella stagione 2024/2025 nella regione Lazio?

Come vengono trattati i bambini in età prescolare con broncospasmo nelle cure primarie italiane?

Com'è cambiato negli ultimi 10 anni il consumo di analgesici oppioidi "forti" da parte dei pazienti non oncologici in Trentino? Si riscontrano casi di utilizzo non appropriato, per durata e/o intensità?

Impatto della campagna di profilassi con nirsevimab sulle ospedalizzazioni da Virus respiratorio sinciziale nella regione Lazio

Michela Servadio, Marco Finocchietti, Paola Michelozzi, Antonio Addis, Valeria Belleudi – Dipartimento di Epidemiologia S.S.R. ASL Roma 1, Regione Lazio

Domanda

Qual è stato l'impatto della campagna di immunoprofilassi con nirsevimab sulle ospedalizzazioni per infezione da Virus respiratorio sinciziale (VRS) nei neonati e nei lattanti nella stagione 2024/2025 nella regione Lazio?

Contesto della domanda

Il VRS è una delle principali cause di infezioni respiratorie acute nei neonati e nei bambini piccoli [1]. Si stima che quasi tutti i bambini contraggano l'infezione almeno una volta entro i primi due anni di vita [2]. Nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta con sintomi lievi, ma nei primi mesi di vita può causare bronchiolite o polmonite e richiedere il ricovero in ospedale. Il rischio di sviluppare forme gravi è particolarmente elevato nei bambini di età inferiore ai sei mesi e aumenta ulteriormente nei nati prematuri e nei bambini con alcune condizioni di salute preesistenti [3-5], come la displasia broncopolmonare o le cardiopatie congenite [6,7].

Nel nostro emisfero il VRS presenta un andamento stagionale, con circolazione prevalentemente tra ottobre e aprile e un picco di casi nei mesi di dicembre e gennaio. La pandemia di COVID-19 ha modificato in modo significativo questo andamento: le misure di contenimento hanno ridotto drasticamente la circolazione del virus nella stagione 2020/2021, mentre il successivo allentamento delle restrizioni ha determinato una ripresa anticipata e intensa delle epidemie, evidenziando la necessità di rafforzare le strategie di prevenzione.

Per molti anni l'unica opzione disponibile per prevenire le forme più gravi di infezione da VRS è stata il palivizumab, un anticorpo monoclonale indicato esclusivamente nei neonati a più alto rischio e caratterizzato dalla necessità di somministrazioni mensili durante la stagione epidemica [8].

La recente introduzione del nirsevimab, anticorpo monoclonale a lunga durata d'azione, ha rappresentato un importante cambiamento nelle strategie di prevenzione. Il farmaco, grazie a un'unica somministrazione durante la stagione epidemica, garantisce una protezione per l'intero periodo e può essere impiegato in un numero più ampio di neonati [9]. Per questo motivo diversi Paesi hanno adottato programmi di immunizzazione universale con nirsevimab.

In Italia il programma di immunizzazione è stato avviato nella stagione 2024/2025. L'attuazione, tuttavia, è risultata eterogenea tra le diverse Regioni, a causa di criticità legate alle modalità di rimborso del farmaco, alla tempistica delle procedure di approvvigionamento e alla disponibilità delle dosi [10].

Nel Lazio la campagna è iniziata il 24 novembre 2024, quindi dopo l'avvio della stagione di circolazione del virus. Sono stati immunizzati direttamente in ospedale tutti i bambini nati dalla data di avvio fino a marzo 2025, mentre a livello territoriale sono stati immunizzati tutti i bambini nati tra agosto e novembre.

L'obiettivo del presente studio è stato valutare l'efficacia della campagna di immunoprofilassi con nirsevimab nel ridurre le ospedalizzazioni correlate all'infezione da VRS nella Regione Lazio.

Come siamo arrivati alla risposta

È stato condotto uno studio retrospettivo utilizzando dati amministrativi sanitari della Regione Lazio. Sono stati considerati tutti gli infanti di età inferiore a 24 mesi ospedalizzati per infezione da VRS durante la stagione epidemica 2024/2025, confrontando i risultati con quelli della stagione precedente 2023/2024, utilizzata come stagione di riferimento.

Gli infanti sono stati successivamente suddivisi nei seguenti gruppi:

- coorte di intervento: nati durante la stagione epidemica ed eleggibili alla profilassi con nirsevimab alla nascita (nati dopo il 24 novembre 2025);
- coorte di recupero: nati precedentemente alla data di avvio - tra agosto e novembre - e eleggibili alla profilassi presso centri pediatrici o vaccinali;
- altri infanti con meno di 24 mesi all'inizio della stagione epidemica: suddivisi in due fasce d'età <12 mesi, 12-23 mesi.

Per ciascun gruppo sono stati calcolati e confrontati il numero e i tassi di ospedalizzazione per VRS rispetto alla stagione di riferimento.

Il numero complessivo di ricoveri per VRS si è ridotto da 1.109 nella stagione 2023/2024 a 830 nella stagione 2024/2025 (**Tabella 1**). L'analisi delle caratteristiche della popolazione ricoverata evidenzia una diversa distribuzione per fascia di età, gruppo e durata del ricovero.

In particolare, si osserva una marcata riduzione della quota di bambini di età inferiore ai 6 mesi (-38,6%), accompagnata da un incremento della proporzione di ricoveri nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi (+8,1%) e, più evidente, nella fascia 12–23 mesi (+39,2%). In linea con l'atteso visto che l'immunizzazione ha riguardato prevalentemente i bambini appartenenti alla prima categoria.

Analizzando la distribuzione per gruppo, la riduzione più rilevante riguarda i bambini appartenenti alla coorte eleggibile all'immunizzazione alla nascita, per i quali si osserva una diminuzione dei ricoveri del 66,7%. Anche nella coorte dei bambini candidabili al recupero si registra una riduzione, seppur più contenuta (-27,3%). Al contrario, nei bambini non eleggibili alle strategie di immunizzazione il numero di ricoveri aumenta nella stagione 2024/2025.

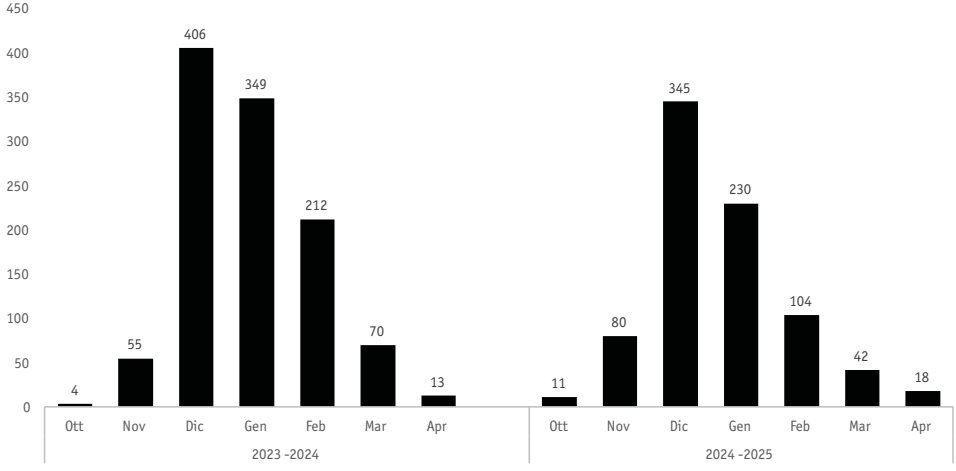
Per quanto riguarda la durata della degenza, nella stagione 2024/2025 si osserva una riduzione dei ricoveri di maggiore durata (in particolare quelli superiori a 10 giorni), suggerendo una possibile diminuzione dei quadri clinici più complicati.

Tabella 1
Caratteristiche della popolazione ricoverata per VRS divisa per stagione

Variabili	Stagione 2023/24	Stagione 2024/25	Variazione percentuale
	1.109	830	-25,2%
Età al ricovero			
0-5 mesi	859 (77,5%)	528 (63,6%)	-38,5%
6-11 mesi	148 (13,3%)	160 (19,3%)	+8,1%
12-23 mesi	102 (9,2%)	142 (17,1%)	+39,2%
Gruppi			
Intervento	306 (27,6%)	102 (12,3%)	-66,7%
Recupero	483 (43,6%)	351 (42,3%)	-27,3%
< 12 mesi	218 (19,6%)	235 (28,3%)	+7,8%
12-23 mesi	102 (9,2%)	142(17,1%)	+39,2%
Durata del ricovero VRS			
< 5 giorni	337 (30,4%)	266 (32,0%)	-21,1%
5-9 giorni	541 (48,8%)	445 (53,6%)	-17,7%
10-14 giorni	163 (14,7%)	89 (10,7%)	-45,4%
15+ giorni	68 (6,1%)	30 (3,6%)	-55,9%

Il confronto dell'andamento mensile dei ricoveri per VRS relativi a bambini al di sotto dei 2 anni nelle stagioni 2023/2024 e 2024/2025 (**Figura 1**) evidenzia un incremento dei ricoveri nei mesi di ottobre e novembre, seguito da una riduzione a partire da dicembre e fino a marzo, plausibilmente attribuibile all'avvio della campagna di immunizzazione.

Figura 1
Andamento mensile dei ricoveri per VRS nelle stagioni 2023/24 e 2024/25

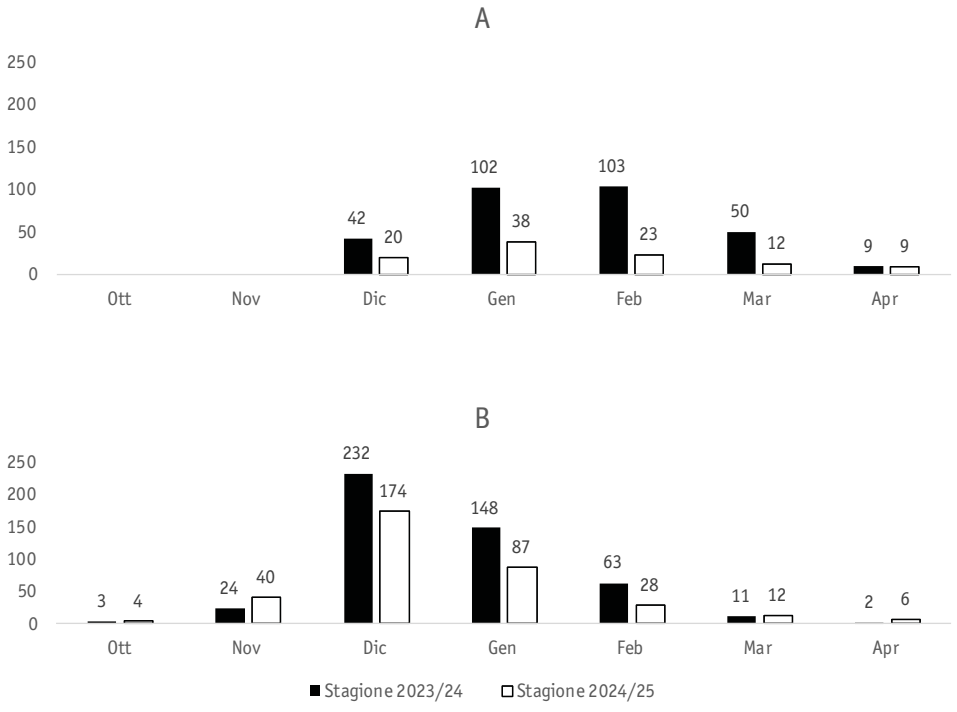


L'analisi dei ricoveri mensili (**Figura 2**), stratificata per la coorte di intervento (**A**: bambini potenzialmente eleggibili all'immunizzazione con nirsevimab in ambito ospedaliero, alla dimissione dalla nascita) e per la coorte di recupero (**B**: bambini potenzialmente eleggibili all'immunizzazione attraverso i servizi territoriali), mostra che le maggiori riduzioni dei ricoveri si sono osservate a partire dal mese di gennaio, quando la campagna di immunizzazione era pienamente operativa in tutte le strutture ospedaliere e nelle ASL.

Permangono tuttavia differenze nell'entità delle riduzioni tra le due coorti: ad esempio, nel mese di gennaio la diminuzione dei ricoveri è stata pari a -62,7% [(38-102)/102] nella coorte di intervento e a -41,2% [(87-148)/148] nella coorte di recupero.

Inoltre, attraverso un'analisi ad hoc, è stato possibile evidenziare un'eterogeneità nella riduzione dei ricoveri sia a livello ospedaliero sia in relazione alla ASL di residenza.

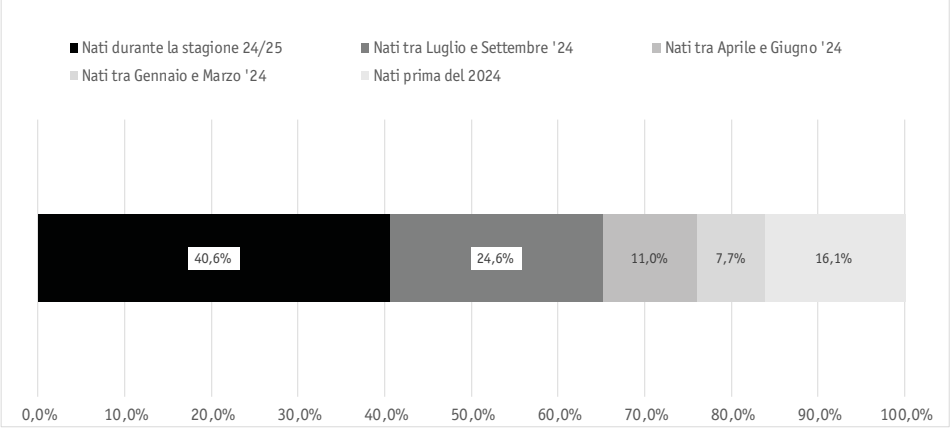
Figura 2
Andamento mensile dei ricoveri per VRS nelle stagioni 2023/24 e 2024/25: coorte di intervento (A) e coorte di recupero (B)



Infine, la distribuzione dei ricoveri per VRS avvenuti nella stagione 2024/2025 in relazione al mese di nascita (**Figura 3**), ha mostrato che, nonostante la riduzione complessiva dei ricoveri, il 40% dei bambini ricoverati risultava nato durante la stagione epidemica. Inoltre, tra i bambini ricoverati, il 24,6% apparteneva alla coorte dei nati nel periodo luglio-settembre, mentre l'11,0% alla coorte dei nati durante il periodo aprile-giugno.

Sulla base del solo criterio del mese di nascita, il 23,8% dei bambini ricoverati per VRS non è risultato candidabile all'immunizzazione con nirsevimab. Tuttavia, in presenza di specifiche condizioni cliniche, tali bambini sarebbero comunque risultati candidabili all'immunizzazione. Questo dato evidenzia l'importanza di mantenere elevata l'attenzione sui nati durante la stagione e i lattanti più piccoli, in particolare quelli di età inferiore ai 3 mesi all'inizio della stagione epidemica, maggiormente esposti al rischio di forme gravi da VRS.

Figura 3
Proporzione di ricoverati per VRS per mese di nascita. Stagione 2024/25



Risposta alla domanda

Nel Lazio, nonostante l'avvio tardivo della campagna di immunoprofilassi, nella stagione 2024/2025 si è osservata una significativa riduzione dei ricoveri per VRS nei neonati e nei lattanti, pari complessivamente al 25,2%. L'effetto più rilevante è stato osservato nella coorte di intervento, costituita dai bambini potenzialmente eleggibili alla profilassi alla nascita, nella quale la riduzione dei ricoveri ha raggiunto il 66,7%.

L'analisi ha inoltre evidenziato alcuni elementi utili per il miglioramento delle future campagne di immunoprofilassi. Il mese di nascita rispetto alla stagione epidemica da VRS rappresenta un elemento rilevante nell'identificazione delle popolazioni maggiormente vulnerabili: oltre il 40% dei bambini ricoverati nella stagione 2024/2025 era infatti nato durante la stagione VRS.

La riduzione più contenuta osservata nella coorte di recupero (-27,3%) potrebbe essere stata influenzata dalle difficoltà logistiche e organizzative legate all'implementazione della prima campagna, con differenze nei livelli di copertura raggiunti tra ospedali e ASL. Le tempistiche di avvio e la capacità organizzativa rappresentano pertanto fattori determinanti per massimizzare l'impatto della strategia di immunoprofilassi.

Riferimenti bibliografici

[1] Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. Infect Dis Ther. 2016;5(3):271-298.

[2] Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child. 1986;140(6):543-546.

[3] Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009;360(6):588-598.

[4] McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, Stewart DL. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. J Perinatol. 2016;36(11):990-996.

[5] Havdal LB, Bøås H, Bekkevold T, et al. Risk factors associated with severe disease in respiratory syncytial virus infected children under 5 years of age. Front Pediatr. 2022;10:1004739. Published 2022 Aug 30.

[6] Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. J Pediatr. 2000;137(6):865-870.

[7] Friedman D, Fryzek J, Jiang X, Bloomfield A, Ambrose CS, Wong PC. Respiratory syncytial virus hospitalization risk in the second year of life by specific congenital heart disease diagnoses. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172512. Published 2017 Mar 2.

[8] Addis A, Bonati M, Marchetti F. Registrazione, rimborso e uso appropriato dei farmaci non sono sinonimi: il caso del palivizumab.Medico e Bambino 2016;35(8):507-12

[9] Servadio M, Belleudi V, Marchetti F, Addis A. La profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale: dal palivizumab al nirsevimab. Medico e Bambino 2022;41(10):632-639 DOI: https://doi.org/10.53126/MEB41632

[10] Belleudi V, Addis A, Nuove terapie per vecchi virus: quando tutti sbagliano qualcosa. Epidemiol Prev 2025; 49 (2-3): 220-223. https://doi.org/10.19191/EP25.2-3.A839.027

Pattern di trattamento del broncospasmo pre-scolare nell'ambito delle cure primarie in Italia

Benedetta Canova, Anna Cantarutti, Riccardo Boracchini – Department of Statistics and Quantitative Methods, Division of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, University of Milan-Bicocca, Milan, Italy
Valentina Agnese Ferraro & Elisa Barbieri – Department for Women's and Children's Health, University of Padua, Padua, Italy

Domanda

Come vengono trattati i bambini in età prescolare con broncospasmo nelle cure primarie italiane?

Contesto della domanda

Il broncospasmo in età prescolare rappresenta una delle più comuni condizioni respiratorie dell'infanzia e una frequente causa di visite pediatriche, accessi ai servizi sanitari e prescrizioni farmacologiche. Si stima che circa un terzo dei bambini tra 1 e 6 anni presenti episodi di broncospasmo e che circa la metà ne sperimenti almeno uno entro i 6 anni di età [1].

La gestione clinica del broncospasmo prescolare è complessa perché gli episodi possono essere transitori, associati a infezioni virali oppure rappresentare una manifestazione precoce di asma. Gli approcci basati sulle caratteristiche clinicamente trattabili, riconoscendo l'elevata eterogeneità della condizione [2].

Le linee guida italiane e internazionali raccomandano generalmente l'impiego di broncodilatatori beta2-agonisti inalatori a breve durata d'azione come trattamento di prima linea nei bambini oltre l'anno di età, con l'aggiunta di corticosteroidi inalatori nei casi appropriati. L'uso dei corticosteroidi sistemici orali dovrebbe essere limitato alle presentazioni più severe, mentre gli antagonisti dei leucotrieni hanno un ruolo secondario. Tuttavia, non è chiaro in che misura tali raccomandazioni siano applicate nella pratica clinica quotidiana delle cure primarie [3].

Lo studio, pubblicato su *npj Primary Care Respiratory Medicine* , ha quindi l'obiettivo di descrivere i pattern prescrittivi reali nei bambini con broncospasmo

seguiti dai pediatri di famiglia italiani, valutando come le strategie terapeutiche evolvano nel tempo e in base all'età alla prima diagnosi [4].

Come siamo arrivati alla risposta

In questo studio retrospettivo di coorte di nascita e' stato utilizzato il database italiano Pedianet, che raccoglie le informazioni cliniche registrate dai pediatri di famiglia. Sono stati inclusi i bambini nati tra il 2010 e il 2017 e seguiti dalla nascita fino a 5 anni di età.

Gli episodi di broncospasmo sono stati identificati mediante codici diagnostici ICD-9-CM e ricerca validata nei testi liberi delle cartelle cliniche. Per ciascun episodio sono state analizzate le prescrizioni effettuate entro 7 giorni dalla diagnosi, considerando: beta2-agonisti inalatori (SABA), corticosteroidi inalatori (ICS) e corticosteroidi orali (OCS).

Per valutare come i trattamenti cambiassero nel tempo, gli autori hanno applicato una State Sequence Analysis (SSA), una metodologia che permette di studiare le sequenze terapeutiche dei singoli pazienti attraverso gli episodi successivi di broncospasmo. Come supporto visivo sono stati utilizzati alluvial plot, che mostrano il passaggio da uno schema terapeutico al successivo.

Sono stati inclusi nella coorte 66.981 bambini. Quasi un bambino su quattro ha presentato almeno un episodio di broncospasmo durante il follow-up. La maggior parte degli episodi ha ricevuto un trattamento farmacologico, confermando che il broncospasmo rappresenta un problema clinicamente rilevante nella medicina territoriale pediatrica. L'età mediana alla prima diagnosi, poco superiore a un anno, indica che il fenomeno interessa soprattutto i primi anni di vita (**Tabella 1**). Quasi un bambino su quattro ha presentato almeno un episodio di broncospasmo durante il follow-up.

Tabella 1
Popolazione dello studio e frequenza degli episodi di broncospasmo

Indicatore	Valore
Bambini inclusi nella coorte	66.981
Bambini con almeno un episodio di broncospasmo, N(%)	16.266 (24,3%)
Episodi totali di broncospasmo	48.562
Episodi trattati farmacologicamente, N(%)	31.544 (65,0%)
Età mediana alla prima diagnosi	1,33 anni
Numero mediano di episodi per bambino	1 (IQR 1-3)

La **Tabella 2** mostra che i beta2-agonisti inalatori sono tra i trattamenti più utilizzati in tutte le fasce d'età, mentre l'uso dei corticosteroidi orali diminuisce progressivamente con l'aumentare dell'età del bambino. Al contrario, la combinazione di beta2-agonisti inalatori e glucocorticoidi inalatori aumenta dal 17,4% nei bambini con meno di un anno fino al 31,3% nei bambini di 5 anni, diventando il pattern prescrittivo più frequente nelle età maggiori.

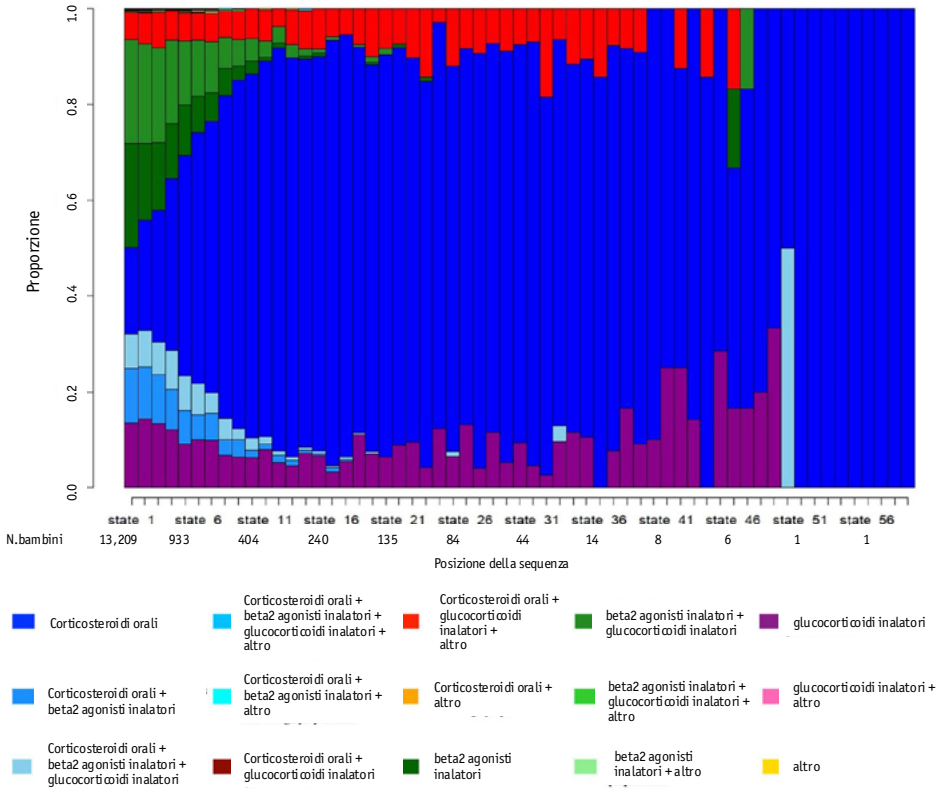
Tabella 2
Heatmap che mostra le frequenze e le percentuali dei pattern prescrittivi più frequenti per fascia di età nei bambini con alemno un episodio di broncospasmo trattato

	Gruppi d'eta'					
	<1	1	2	3	4	5
Beta2-agonisti inalatori, N(%)	448 (24.75)	346 (24.33)	212 (22.29)	220 (23.33)	129 (20.51)	91 (20.97)
Corticosteroidi orali, N(%)	329 (18.18)	253 (17.79)	118 (12.41)	94 (9.97)	65 (10.33)	36 (8.29)
Beta2-agonisti inalatori + glucocorticoidi inalatori, N(%)	315 (17.4)	319 (22.43)	258 (27.13)	275 (29.16)	194 (30.84)	136 (31.34)
Glucocorticoidi inalatori, N(%)	269 (14.86)	150 (10.55)	117 (12.3)	121 (12.83)	80 (12.72)	73 (16.82)
Corticosteroidi orali + beta2-agonisti inalatori, N(%)	196 (10.83)	175 (12.31)	102 (10.73)	103 (10.92)	63 (10.02)	39 (8.99)
Corticosteroidi orali + glucocorticoidi inalatori, N(%)	128 (7.07)	75 (5.27)	49 (5.15)	44 (4.67)	32 (5.09)	14 (3.23)
Corticosteroidi orali + beta2-agonisti inalatori + glucocorticoidi inalatori, N(%)	122 (6.74)	98 (6.89)	73 (7.68)	74 (7.85)	52 (8.27)	39 (8.99)

Nel complesso, le abitudini prescrittive non sono variate nel tempo, con solo modeste variazioni nelle fasce di età più elevate durante gli anni più recenti. Nei bambini di età inferiore a 1 anno, l'utilizzo dei corticosteroidi orali è rimasto stabile intorno al 35-40% dal 2010 al 2019. Nei bambini più grandi, in particolare a 5 anni di età, le prescrizioni di corticosteroidi orali sono aumentate negli anni più recenti, superando il 40% tra il 2021 e il 2023. Le terapie inalatorie hanno mostrato andamenti relativamente stabili o lievemente crescenti nel tempo. Nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, la combinazione di beta2-agonisti inalatori e glucocorticoidi inalatori è risultata costantemente più frequente rispetto ai soli glucocorticoidi inalatori, rappresentando circa il 15-25% delle prescrizioni. Nei bambini di età inferiore a 2 anni è stato osservato un cambiamento nell'andamento delle prescrizioni di beta2-agonisti dopo il 2014.

La **Figura 1** permette di osservare come cambino i trattamenti man mano che il bambino presenta ulteriori episodi di broncospasmo. Nei primi episodi è presente una forte eterogeneità prescrittiva. Vengono utilizzati corticosteroidi orali, beta2-agonisti inalatori, corticosteroidi inalatori e diverse combinazioni dei tre trattamenti. Con l'aumentare del numero di episodi, i trattamenti tendono a diventare più omogenei, con i corticosteroidi orali in monoterapia che emergono progressivamente come strategia predominante.

Figura 1
Distribuzione di frequenza degli stati per 31.544 episodi osservati in 13.209 bambini. Pedianet, 2010-2023

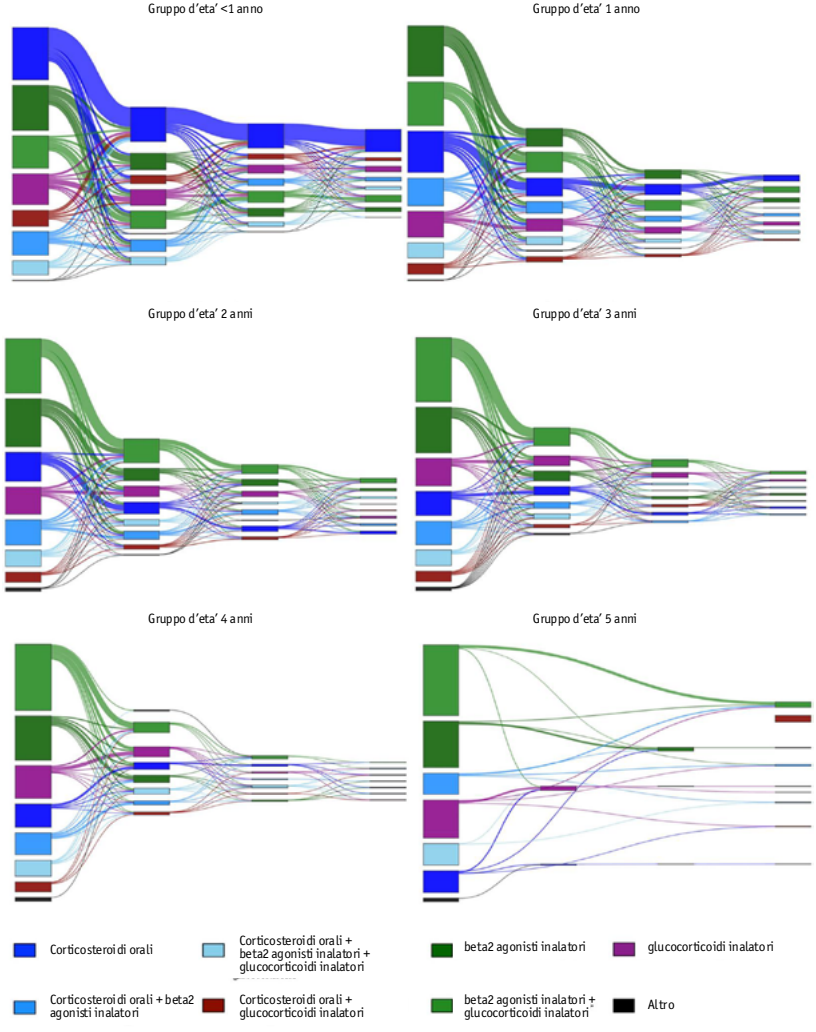


L'asse delle ascisse rappresenta lo stato, definito come il numero di episodi di broncospasmo trattati per ciascun bambino, fino a un massimo di 59 episodi. L'asse delle ordinate mostra la proporzione di ciascun trattamento o combinazione di trattamenti osservata in corrispondenza di ogni stato.

Le strategie terapeutiche cambiano in modo significativo in base all'età alla prima diagnosi (**Figura 2**). Nei lattanti, i corticosteroidi orali dominano la sequenza terapeutica. A partire da un anno di eta', le sequenze diventano più varie, con un

crescente utilizzo di beta2-agonisti inalatori, glucocorticoidi inalatori e delle loro combinazioni. Dai 2 anni di età in poi i pattern terapeutici risultano più eterogenei, basati prevalentemente su terapie inalatorie, mentre i corticosteroidi orali venivano prescritti meno frequentemente. Nel complesso è stata osservata una chiara transizione dai trattamenti sistemici ai trattamenti inalatori all'aumentare dell'età alla prima diagnosi di broncospasmo. Nei gruppi <1 anno e 1 anno, l'impiego dei corticosteroidi orali tendeva a persistere anche dopo il primo episodio (**Figura 2**).

Figura 2
Diagrammi alluvionali che illustrano l'evoluzione dei pattern terapeutici nei successivi episodi di broncospasmo trattato, distinti in base all'età del bambino al momento della prima diagnosi



Risposta alla domanda

Nell'ambito delle cure primarie italiane, il trattamento del broncospasmo in età prescolare è caratterizzato da una notevole eterogeneità, soprattutto al primo episodio. I farmaci più frequentemente utilizzati sono i beta2-agonisti inalatori, i corticosteroidi orali e i corticosteroidi inalatori, somministrati sia da soli sia in diverse combinazioni.

L'età del bambino influenza in modo rilevante le scelte terapeutiche. Nei bambini sotto l'anno di vita i corticosteroidi orali sono impiegati molto frequentemente, mentre nei bambini con prima diagnosi dopo i due anni prevalgono i trattamenti inalatori (beta2-agonisti e corticosteroidi inalatori), più coerenti con le raccomandazioni delle linee guida.

Nel corso degli episodi successivi il numero di bambini che necessita di ulteriori trattamenti diminuisce progressivamente e i percorsi terapeutici diventano meno variabili, convergendo verso un numero limitato di schemi prescrittivi. Nel complesso, lo studio evidenzia una discrepanza tra la pratica clinica reale e le raccomandazioni più recenti, in particolare per l'uso relativamente frequente dei corticosteroidi orali nei lattanti.

Riferimenti bibliografici

[1] Bisgaard, H. & Szefler, S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children.

[2] Pediatr. Pulmonol. 42, 723–728 (2007).

[3] Makrinioti, H. et al. European Respiratory Society statement on preschool

[4] wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future

[5] research directions. Eur. Respiratory J. 64, 2400624 (2024).

[6] Fainardi, V. et al. Management of preschool wheezing: guideline from the Emilia-

[7] Romagna Asthma (ERA) study group. J. Clin. Med. 11, 4763 (2022).

[8] Canova B, Cantarutti A, Boracchini R, Ferraro VA, Barbieri E. Pre-school wheeze treatment patterns in the primary care setting in Italy. npj Primary Care Respiratory Medicine. 2026;36:59. DOI: 10.1038/s41533-026-00520-7.

Il trattamento del dolore cronico con analgesici oppioidi "forti" in pazienti non oncologici: studio di farmacoutilizzazione nella provincia di Trento

Marina Ferri - Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica dell'Azienda sanitaria universitaria integrata del Trentino, Comitato ospedale-territorio senza dolore
Salvatore Cataudella, Elisa Rossi - Centro interuniversitario CINECA, Direzione HPC Supercalcolo, Bologna

Domanda

Com'è cambiato negli ultimi 10 anni il consumo di analgesici oppioidi "forti" da parte dei pazienti non oncologici in Trentino? Si riscontrano casi di utilizzo non appropriato, per durata e/o intensità?

Contesto della domanda

Fino ai primi anni del 2000, gli analgesici oppioidi "forti" (in particolare morfina e fentanyl) sono stati riservati al trattamento del dolore oncologico, spesso nel contesto delle cure palliative e nel fine-vita. In quel periodo, numerosi dati indicavano l'esistenza in Italia di un problema di sotto-utilizzo di questi farmaci, causato dal timore della dipendenza fisica (*dependence*) e psicologica (*addiction*) e dalle difficoltà della prescrizione, che richiedeva l'utilizzo di uno speciale ricettario ministeriale.

La Legge n. 38 del 2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" ha previsto numerose misure, tra le quali la semplificazione delle modalità prescrittive e campagne formative destinate ai professionisti sanitari, con l'obiettivo di incentivare l'utilizzo di questi farmaci.

Nello stesso periodo sono entrate in commercio in Italia due nuove molecole, l'ossicodone ed il tapentadolo, che hanno iniziato ad essere utilizzate sempre più frequentemente per il dolore cronico non-oncologico; inoltre è aumentata la disponibilità di formulazioni transdermiche contenenti buprenorfina, indicate anche nel dolore non oncologico.

L'aumento complessivo del consumo di analgesici oppioidi a partire dagli anni 2010 è sempre stato considerato un dato positivo, indicativo di una migliore attenzione verso il paziente; tuttavia è opportuno interrogarsi sull'appropriatezza d'uso di questi farmaci, soprattutto per periodi prolungati, nei casi in cui il rischio di *addiction* sia reale e siano disponibili terapie con rapporto rischio-beneficio più favorevole.

Ricordiamo che attorno al 2013 è iniziata negli Stati Uniti la terza ondata della "crisi degli oppiacei", caratterizzata da un aumento esponenziale delle morti per overdose da molecole sintetiche, soprattutto fentanil e suoi derivati illegali.

Il nostro studio si propone di analizzare l'andamento dei consumi in una popolazione "non-oncologica" nel decennio 2016 - 2025 e di evidenziare eventuali pattern di utilizzo non appropriato, per durata e/o intensità.

Come siamo arrivati alla risposta

a. Sono state individuate, per ogni anno in esame, le coorti di assistiti "non oncologici", vale a dire privi di esenzione 048, di ricoveri e prestazioni specialistiche o prescrizioni di farmaci riconducibili a patologie oncologiche, nell'anno in esame e nei 4 anni precedenti

La numerosità delle coorti di assistiti "non oncologici" è costantemente diminuita nel decennio considerato, sia in termini assoluti, che percentuali rispetto alla popolazione totale, passando dal 95% della popolazione nel 2016 all'89% nel 2025 (circa 490mila assistiti) (**Tabella 1**).

Tabella 1
Assistiti "non oncologici": composizione della coorte per classi di età nel periodo 2016- 2025

Classi di età	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
0-14	78.478	77.787	76.717	75.851	74.509	73.826	73.332	71.220	69.223	67.806
15-44	186.449	185.086	182.489	181.724	178.314	177.894	177.517	174.505	171.309	173.731
45-64	147.100	147.134	147.094	148.995	148.452	149.480	149.509	147.221	142.766	142.971
65-74	49.850	49.406	49.159	50.106	50.837	51.599	52.172	52.020	51.698	53.257
>=75	50.864	50.859	50.328	50.816	49.715	50.417	51.320	51.338	50.096	52.529
totale	512.741	510.272	505.787	507.492	501.827	503.216	503.850	496.304	485.092	490.294
pop totale	540.280	541.966	543.721	545.425	542.166	540.958	542.996	545.169	546.573	548.684
% sulla popolazione	95%	94%	93%	93%	93%	93%	93%	91%	89%	89%

Nel 2025, nella fascia di età da 0 a 44 anni la coorte di assistiti "non oncologici" rappresenta il 96% della popolazione, mentre tra gli anziani di età superiore a 76 anni solo il 76% rientra in questa coorte.

b. sono stati selezionati gli assistiti che hanno ritirato almeno una prescrizione di analgesici oppioidi "forti" (v. **Tabella 2**) nel decennio 2016 – 2025 ("utilizzatori") ed è stata calcolata la prevalenza d'uso nella coorte di assistiti "non oncologici".

Tabella 2
Analgesici oppioidi ed ATC 5° livello

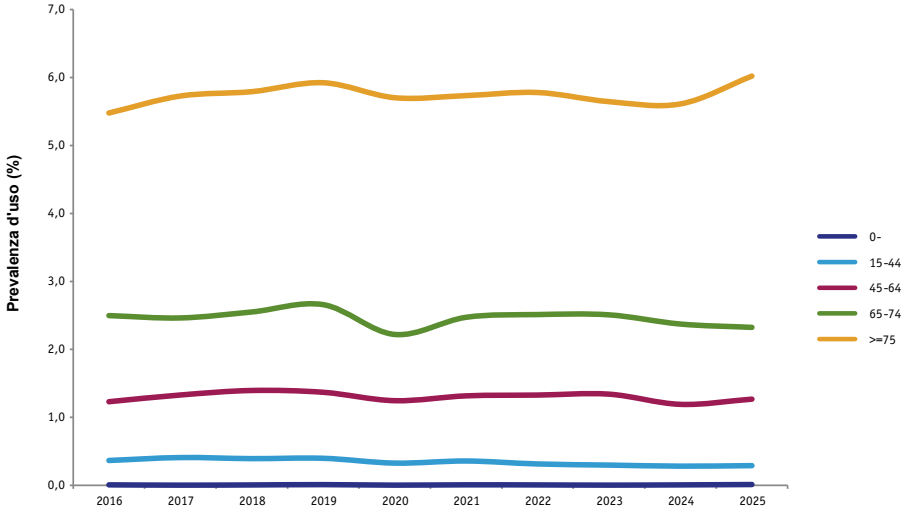
ATC 5° livello	Descrizione ATC 5° livello
N02AA01	Morfina
N02AA03	Idromorfone
N02AA05	Oxicodone
N02AA55	Oxicodone e naloxone
N02AB03	Fentanil
N02AD01	Pentazocina
N02AE01	Buprenorfina
N02AJ17	Oxicodone e paracetamolo
N02AX02	Tramadolo*
N02AX06	Tapentadolo
N07BC02	Metadone

* è classificato come oppiaceo "debole", ma è stato incluso nell'analisi perché indicato nel dolore di media e grave intensità.

c. sono stati analizzati gli andamenti dei consumi e della prevalenza d'uso, per fasce di età, sesso e principio attivo.

La prevalenza d'uso è rimasta sostanzialmente costante nel decennio considerato, con valori che oscillano tra 1,3% e 1,4%; è interessante notare che essa aumenta con l'età: il valore più elevato si registra nella classe oltre i 76 anni (6,0% nel 2025) (**Figura 1**).

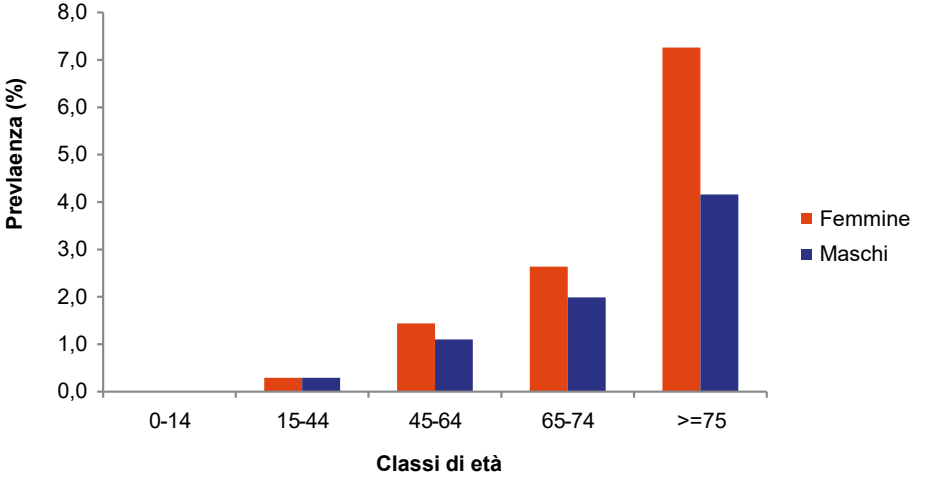
Figura 1
Andamento della prevalenza d'uso per classi di età



In tutto il periodo analizzato, la prevalenza d'uso risulta più elevata nelle donne che negli uomini; nel 2025, l'1,7% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione di analgesici oppioidi, contro l'1,0% degli uomini [Odds Ratio: 1,76 (95% IC 1,68 – 1,85)].

La differenza tra i sessi è presente in tutte le fasce di età a partire da 45 anni, ma il divario aumenta con l'aumentare dell'età; nella fascia oltre i 76 anni, la prevalenza d'uso nelle donne è di 7,3% e quella negli uomini di 4,2% [Odds Ratio: 1,80 (95% IC 167 – 1,95)] (**Figura 2**).

Figura 2
Prevalenza d'uso di analgesici oppioidi "forti", per classi di età e sesso

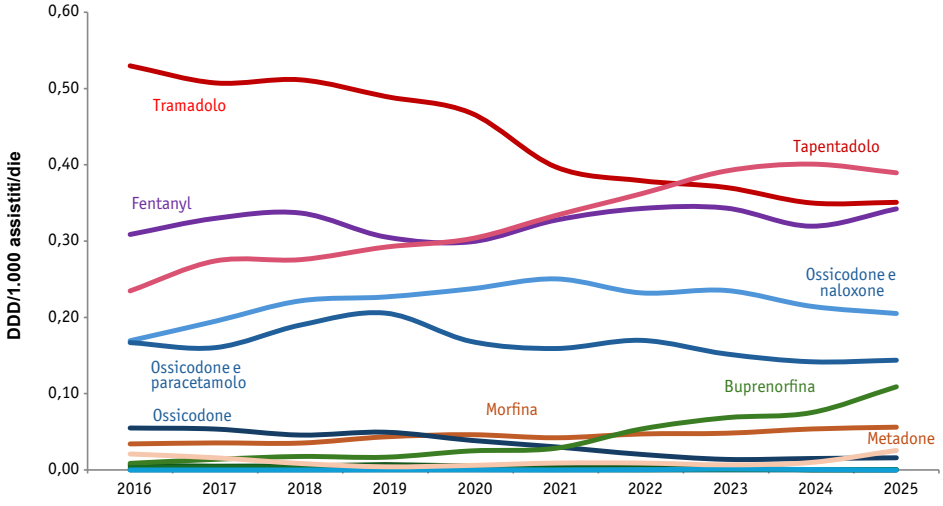


L'andamento dei consumi, espressi in Dosi giornaliere ogni 1.000 assistiti "non oncologici", e la loro distribuzione per fasce di età e sesso rispecchiano quelli della prevalenza d'uso.

Nel 2025, il consumo è stato di 1,6 DDD/1.000 assistiti/die nel campione totale.

Nel decennio preso in esame si sono verificate significative variazioni nel pattern di utilizzo dei diversi principi attivi utilizzati (**Figura 3**).

Figura 3
Andamento del consumo di analgesici oppiodi "forti" per principio attivo



- Il consumo di tramadolo è diminuito in modo lineare (0,18 DDD/1.000 assistiti/die in meno nel 2025 rispetto al 2016) e parallelamente è aumentato il consumo di tapentadolo (0,15 DDD/1.000 assistiti/die in più), nonostante le indicazioni delle due molecole non siano completamente sovrapponibili. Tramadolo era l'oppioide più utilizzato nel 2016, mentre nel 2025 il primato è passato a tapentadolo (0,39 DDD/1.000 assistiti/die);
- Fentanil ha subito notevoli fluttuazioni, con un trend in crescita nel 2025 rispetto al 2024 (0,34 DDD/1.000 assistibili/die, +7%) ed al 2016 (+11%);
- Oxicodone è disponibile sia in forma non associata, che in associazione con paracetamolo e con naloxone (che antagonizza la stipsi indotta dagli oppiodi); quest'ultima è la formulazione più utilizzata, ma il suo consumo, in aumento fino al 2021, è attualmente in calo (0,20 DDD/1.000 assistibili/die)
- Il consumo di cerotti di buprenorfina è aumentato di 10 volte nel decennio e nel 2025 è pari a 0,11 DDD/1.000 assistiti/die.

d. per evidenziare eventuali pattern di utilizzo non appropriato, per durata e/o intensità, sono stati individuati gli utilizzatori nell'anno 2024 e per ciascuno di essi sono stati calcolati, nel biennio 2024 – 2025:

- il numero di principi attivi diversi utilizzati nel periodo;
- il periodo di trattamento (espresso in giorni), calcolato come differenza tra la data dell'ultima prescrizione, alla quale sono stati aggiunti 30 gg, e la data della prima prescrizione;
- il rapporto tra le DDD erogate ed il periodo di trattamento.

Il 79% degli assistiti (quasi 5mila) ha ricevuto un solo principio attivo di questa classe, il 16% (circa 1.000) due principi attivi diversi ed il 5% ha utilizzato 3 o più principi attivi diversi.

Nel presente lavoro non sono stati analizzati i periodi di sovrapposizione delle prescrizioni, quindi non è possibile stabilire se il pazienti abbiano assunto principi attivi diversi nello stesso periodo.

Per quanto riguarda il periodo di trattamento, il 39% degli assistiti ha ricevuto una sola prescrizione (per definizione, 30 giorni di trattamento); in una percentuale rilevante (9%) il periodo di trattamento supera i 24 mesi (**Tabella 2**).

Tabella 2
Distribuzione dei soggetti per durata del periodo di trattamento

Periodo di trattamento (giorni)	N. soggetti	% soggetti
> 720	547	9%
> 630 ≤ 720	725	12%
> 540 ≤ 630	303	5%
> 450 ≤ 540	276	4%
> 360 ≤ 450	317	5%
> 270 ≤360	243	4%
> 180 ≤ 270	251	4%
> 90 ≤ 180	368	6%
> 30 ≤ 90	758	12%
1 mese	2.441	39%
totale	6.229	100%

Il rapporto tra DDD erogate ed il periodo di trattamento viene in genere utilizzato come indicatore di aderenza (vedi ad es. la Medication Possession Ratio); nella nostra analisi abbiamo utilizzato questo indicatore per evidenziare eventuali utilizzi inappropriati e casi di sospetta *addiction*.

In 138 pazienti il rapporto è maggiore di 1; ciò significa che il paziente ha ricevuto mediamente più di una DDD al giorno di analgesici oppioidi "forti" nel periodo di trattamento. Per 64 di questi il periodo di trattamento è superiore a 720 giorni e per 39 è compreso tra 360 e 720 giorni.

Per altri 147 pazienti il rapporto è compreso tra 0,7 ed 1; per 49 di questi il periodo di trattamento è superiore a 720 giorni.

Allo scopo di indagare eventuali casi di utilizzo non appropriato, è stato effettuato un approfondimento sui pazienti che presentavano un rapporto DDD/periodo di trattamento maggiore di 1 ed un periodo di trattamento di almeno 360 giorni (totale 103).

Settanta pazienti presentano almeno una esenzione per invalidità, 6 per malattia rara, 5 per sclerosi multipla e 12 per fibromialgia. In quest'ultima condizione gli oppioidi non sono appropriati, in quanto le prove di efficacia sono scarse ed esistono alternative terapeutiche più sicure.

Questa indagine preliminare presenta dei limiti, poiché è stata effettuata utilizzando unicamente l'anagrafe delle esenzioni, che permette di evidenziare solo una parte delle condizioni cliniche presenti. Rappresenta comunque una fonte informativa attendibile per quanto riguarda presenza di condizioni di invalidità, totale o parziale, compresa quella causata da eventi traumatici.

Risposta alla domanda

In Trentino la prevalenza d'uso ed il consumo di analgesici oppioidi nei pazienti non oncologici sono rimasti costanti negli ultimi 10 anni, anche se sono cambiati i principi attivi utilizzati: tramadolo, un oppioide "debole" è stato sostituto progressivamente da tapentadolo, appartenente alla classe degli oppioidi "forti".

Il consumo di fentanil ha subito alcune fluttuazioni nell'ultimo decennio; nel 2025 i consumi sono superiori a quelli del 2016, ma l'aumento risulta comunque contenuto (11%).

Complessivamente non sembrano esserci quindi motivi di particolare preoccupazione, ma analizzando i dati nel dettaglio si evidenziano alcune criticità che meritano un approfondimento.

Gli anziani sopra i 76 anni sono più esposti a questi farmaci: il 6% circa li assume almeno una volta all'anno. Questo risultato è atteso, perché gli anziani sono più frequentemente affetti da condizioni cliniche che causano dolore, soprattutto cronico; inoltre in questa classe di età l'utilizzo prolungato di FANS è spesso controindicato. Tuttavia, nella popolazione anziana gli oppioidi possono aumentare il rischio di cadute (e conseguenti fratture), stitichezza, depressione respiratoria e decadimento cognitivo.

Il consumo di analgesici oppioidi è molto più elevato nelle donne che negli uomini, in particolare nella popolazione anziana; questo dato può essere indicativo di una maggiore prevalenza di condizioni che causano dolore (ad esempio l'osteoartrosi) e/o di un minore accesso a trattamenti alternativi (fisioterapia, esercizio fisico, ecc.).

Nel 2025 circa 1 assistito su 5 ha ricevuto prescrizioni di due o più principi attivi, in periodi diversi o contemporaneamente; questo fenomeno è preoccupante, perché l'assunzione contemporanea di più oppioidi espone ad un maggior rischio di effetti indesiderati e di sviluppo di *addiction*.

Per alcuni pazienti, per i quali è stato riscontrato un utilizzo prolungato di dosi elevate di questi farmaci, è stata verificata la presenza di particolari patologie e/o di condizioni di invalidità.

La maggior parte di casi presenta invalidità totale o parziale e/o patologie che giustificano un utilizzo prolungato di oppioidi "forti" a dosaggi elevati; tuttavia alcuni casi richiedono ulteriori approfondimenti ed il confronto con il medico curante, per verificare che non si siano instaurati fenomeni di *addiction*.

SEZIONE 5

POLITERAPIA E *MEDICATION REVIEW*:

- **Prevalenza e caratterizzazione dei pazienti in polifarmacoterapia nelle tre Aree vaste della regione Toscana**
- **Un algoritmo per individuare, tra gli anziani, i pazienti con maggiore urgenza di revisione della terapia farmacologica**
- ***Medication review* nei pazienti cronici: il caso dell'ambulatorio per pazienti trapiantati di rene a Bologna**

Qual è stata la prevalenza della politerapia e dell'iperpoliterapia nelle tre Aree Vaste toscane (Centro, Nord-Ovest e Sud-Est) tra gli assistiti con almeno 40 anni e tra coloro con patologie croniche cardiocircolatorie, reumatologiche e gastroenterologiche nella stessa fascia d'età? Quali sono le loro caratteristiche demografiche? Quali le combinazioni di farmaci più frequenti? Ci sono differenze rilevanti tra le tre Aree Vaste in termini di prescrizioni di farmaci potenzialmente inappropriati tra gli anziani politrattati?

È possibile, utilizzando solo i dati sanitari provenienti dagli archivi amministrativi regionali, individuare in anticipo quali pazienti anziani hanno più urgenza di una revisione dei farmaci che assumono?

La *medication review* condotta dal farmacista clinico può essere integrata nella gestione delle terapie dei pazienti trapiantati di rene e contribuire a migliorare l'appropriatezza prescrittiva e la sicurezza d'uso dei farmaci?

Prevalenza e caratterizzazione dei pazienti in polifarmacoterapia nelle tre Aree vaste della regione Toscana

Autori:
Università di Siena: Sandra Donnini, Valerio Ciccone, Katia Del Prete
ARS Toscana: Giuseppe Roberto, Rosa Gini
Università di Firenze: Elena Ferrati, Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte

Domanda

Qual è stata la prevalenza della politerapia e dell'iperpoliterapia nelle tre Aree Vaste toscane (Centro, Nord-Ovest e Sud-Est) tra gli assistiti con almeno 40 anni e tra coloro con patologie croniche cardiocircolatorie, reumatologiche e gastroenterologiche nella stessa fascia d'età? Quali sono le loro caratteristiche demografiche? Quali le combinazioni di farmaci più frequenti? Ci sono differenze rilevanti tra le tre Aree Vaste in termini di prescrizioni di farmaci potenzialmente inappropriati tra gli anziani politrattati?

Contesto della domanda

L'invecchiamento della popolazione rappresenta una delle principali trasformazioni demografiche in corso in Italia. Le proiezioni indicano che, entro il 2045, le persone di età pari o superiore a 65 anni costituiranno oltre un terzo della popolazione residente [1,2,3]. Questo fenomeno è strettamente associato alla multimorbilità, ovvero alla presenza di due o più patologie croniche nella stessa persona, una condizione sempre più frequente con l'avanzare dell'età [4,5]. La necessità di trattare contemporaneamente più malattie comporta spesso l'assunzione di numerosi medicinali. Per convenzione, si parla di politerapia quando una persona assume contemporaneamente cinque o più farmaci e di iperpoliterapia quando i farmaci assunti sono almeno dieci [6,7,8]. I dati del Rapporto Nazionale OsMed evidenziano la rilevanza del fenomeno nella popolazione anziana: circa il 30% dei pazienti anziani ospedalizzati riceve dieci o più farmaci al momento del ricovero, con una percentuale che aumenta durante la degenza [5]. Studi condotti in diverse regioni italiane, tra cui Lazio e Lombardia, confermano inoltre che la frequenza della politerapia aumenta con l'età e con il numero di patologie croniche presenti [9,10].

Tra le condizioni croniche che possono contribuire a regimi terapeutici complessi figurano le malattie cardiovascolari, le patologie reumatologiche infiammatorie e le malattie infiammatorie intestinali. Le malattie cardiovascolari, tra cui ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco, sono particolarmente frequenti nella popolazione

anziana e richiedono spesso trattamenti cronici con più farmaci, quali antiaggreganti piastrinici, statine, beta-bloccanti, ACE-inibitori, sartani, diuretici, calcio-antagonisti e anticoagulanti [11]. Anche le patologie reumatologiche infiammatorie, come l'artrite reumatoide, le spondiloartriti e l'artrite psoriasica, possono richiedere terapie continuative con farmaci antinfiammatori, farmaci antireumatici modificanti la malattia e trattamenti biologici o sintetici mirati [12]. Le malattie infiammatorie intestinali, che comprendono la malattia di Crohn e la colite ulcerosa, interessano inoltre una quota significativa di persone anziane e rappresentano un ulteriore ambito di interesse per lo studio della politerapia [13,14].

L'assunzione contemporanea di numerosi farmaci può aumentare il rischio di interazioni farmacologiche, reazioni avverse ed effetti indesiderati che, nei casi più gravi, possono contribuire a ricoveri ospedalieri e ad altri esiti clinici sfavorevoli [15–21]. Un ulteriore aspetto riguarda le prescrizioni potenzialmente inappropriate negli anziani, per le quali i rischi possono superare i benefici attesi.

Il presente studio nasce con l'obiettivo di descrivere la diffusione della politerapia e dell'iper-politerapia tra gli assistiti di età pari o superiore a 40 anni della Regione Toscana, analizzandone le caratteristiche demografiche e le combinazioni di farmaci più frequentemente dispensate nelle tre Aree Vaste regionali (Centro, Nord-Ovest e Sud-Est). Lo studio approfondisce, inoltre, le caratteristiche demografiche degli assistiti con patologie croniche cardiovascolari, reumatologiche e gastroenterologiche in relazione alla politerapia e all'iperpoliterapia, nonché rileva i farmaci potenzialmente inappropriati e le principali combinazioni farmacologiche associate a possibili rischi per la salute dispensati agli anziani.

Come siamo arrivati alla risposta

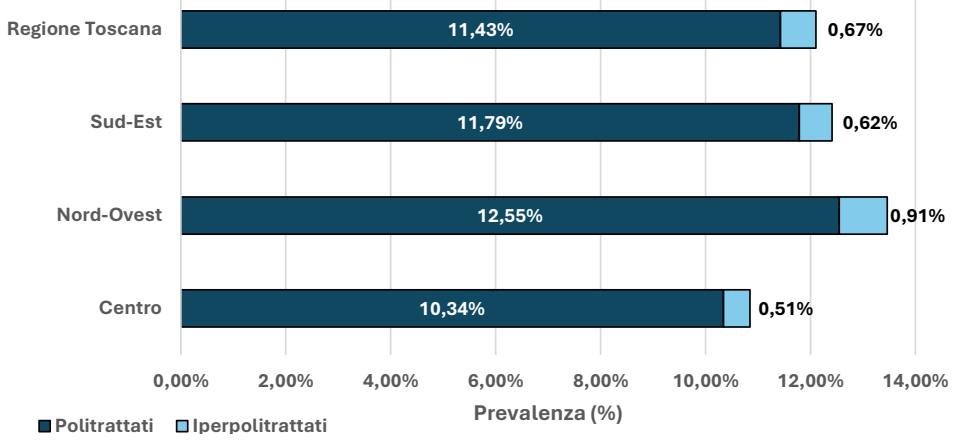
Per rispondere al quesito è stato condotto uno studio di coorte osservazionale descrittivo retrospettivo, basato sull'analisi dei flussi amministrativi sanitari della Regione Toscana presenti presso l'Agenzia Regionale di Sanità (ARS). In particolare, sono stati utilizzati i dati dell'anagrafe degli assistiti, della farmaceutica territoriale, dell'erogazione diretta dei farmaci e il registro delle esenzioni per patologia.

La coorte di studio comprende tutti i cittadini iscritti al Servizio Sanitario Regionale (assistiti) alla data indice del 31 dicembre 2025, escludendo i soggetti di età < 40 anni e coloro che presentavano un periodo di osservazione nei flussi amministrativi regionali (look-back) inferiore a 3 anni prima della data indice. L'esposizione a farmaci nei 365 giorni precedenti la data indice è stata tracciata e classificata tramite il sistema Anatomico Terapeutico Chimico (ATC – versione 2026) al IV e V livello, dove il IV livello permette di raggruppare i principi attivi per caratteristiche chimiche o farmacologiche comuni mentre il V livello individua lo specifico principio attivo. La politerapia è stata definita come la dispensazione, nello stesso mese, di ≥5 principi

attivi, identificati da altrettanti codici ATC di IV livello, per almeno 3 mesi nell'arco dei 12 mesi precedenti la data indice mentre l'iper-politerapia come la dispensazione di ≥10 principi attivi con diverso codice ATC di IV livello nello stesso mese per almeno 3 mesi su 12. I politrattati assistiti in ciascuna delle tre Aree Vaste (Centro, Nord-Ovest, Sud-Est) sono stati descritti in termini di sesso, fascia d'età (40–64 anni, 65–84 anni, ≥85 anni), frequenza di iperpolitrattati e presenza di malattie croniche cardiovascolari, reumatologiche o gastroenterologiche.

Nel 2025, il totale di assistiti nella Regione Toscana di età ≥40 anni e con almeno 3 anni di look-back era 2.916.236 (1.262.410 nell'Area Vasta Centro, 1.008.088 nell'Area Vasta Nord-Ovest, e 645.738 nell'Area Vasta Sud-Est), di questi 333.256 (11,4%) erano in politerapia e 19.588 (0,67%) in iperpoliterapia (**Figura 1**). La distribuzione degli assistiti in poli- e iperpoliterapia tra le tre Aree Vaste rispetto alla popolazione assistita di riferimento ha evidenziato valori di prevalenza più elevati nell'Area Nord-Ovest, sia per la politerapia (12,55%) che per l'iperpoliterapia (0,91%).

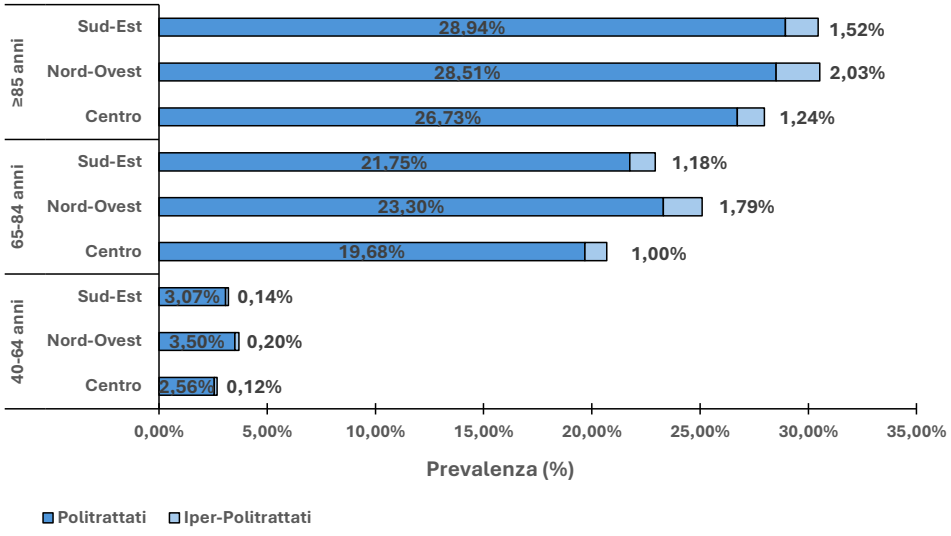
Figura 1. Prevalenza di assistiti politrattati e iperpolitrattati di età ≥ 40 anni nella Regione Toscana e nelle singole Aree Vaste



Le percentuali sono calcolate sul totale degli assistiti della rispettiva Area Vasta; per la Regione Toscana, sul totale degli assistiti nel 2025.

Dal punto di vista demografico, la prevalenza di assistiti in poli- e iperpoliterapia aumentava con l'età in tutte e tre le Aree Vaste (**Figura 2**).

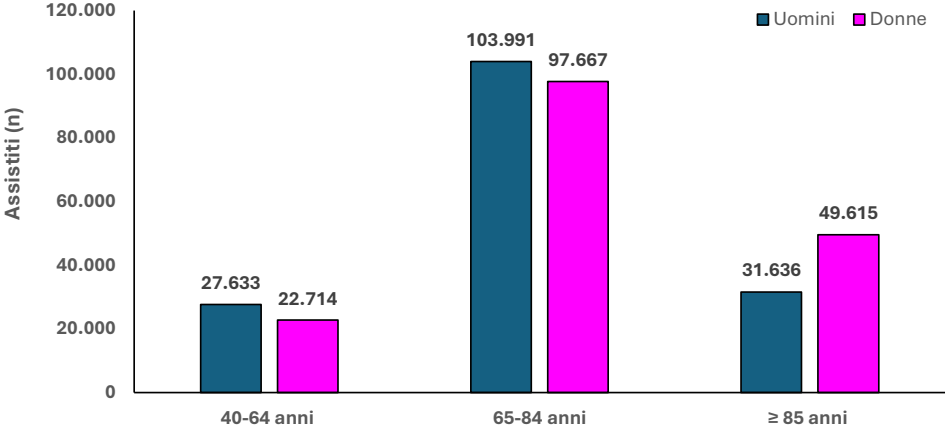
Figura 2. Prevalenza di assistiti politrattati e iperpolitrattati nella Regione Toscana per fascia d'età e Area Vasta



Le percentuali sono calcolate sul numero di assistiti per corrispondente fascia d'età e Area Vasta.

Nella fascia di età ≥85 anni il numero di assistiti politrattati di sesso femminile è risultata superiore a quello di sesso maschile (**Figura 3**) in accordo alla maggior prevlenza delle donne tra i grandi anziani.

Figura 3. Distribuzione del numero assoluto di assistiti politrattati nella Regione Toscana per sesso e fascia d'età



I risultati dell'analisi dei principi attivi più frequentemente dispensati nel 2025 agli assistiti politrattati, e presenti nelle prime cinque posizioni della graduatoria, ha evidenziato un profilo prescrittivo che variava in relazione all'età, pur presentando caratteristiche comuni tra i sessi e nelle tre Aree Vaste. Nella fascia 40–64 anni, i 4 principi attivi più utilizzati sono stati acido acetilsalicilico, bisoprololo, metformina e pantoprazolo. L'unica variabilità territoriale rilevata riguardava la quinta posizione nella graduatoria: le Aree Vaste Centro e Sud-Est evidenziano un maggiore ricorso all'associazione di rosuvastatina + ezetimibe, mentre l'Area Vasta Nord-Ovest impiega l'atorvastatina in monoterapia. Nella fascia d'età 65-84 anni, che racchiude il maggior numero di assistiti politrattati, si riconferma la medesima combinazione di base: acido acetilsalicilico, bisoprololo, metformina e pantoprazolo. La principale variazione emerge nell'Area Vasta Sud-Est, dove subentra la furosemide al quinto posto, al posto della statina. Nei grandi anziani con ≥85 anni, il profilo prescrittivo si rimodula. In questa fascia d'età si registra l'ingresso della furosemide e l'uscita della metformina dai primi cinque posti in tutte e tre le Aree Vaste.

L'analisi delle combinazioni di farmaci più frequentemente dispensate, identificate sulla base dei codici ATC di IV livello, evidenzia la presenza di cinque combinazioni comuni alle tre Aree Vaste della Toscana, caratterizzate prevalentemente dall'associazione di farmaci gastroprotettori (IPP) e farmaci impiegati nella prevenzione e nel trattamento delle patologie cardiovascolari e metaboliche, tra cui antiaggreganti piastrinici, beta-bloccanti, antipertensivi e statine.

Accanto a questi elementi comuni, si osservano alcune differenze nella distribuzione delle combinazioni terapeutiche. Nell'Area Vasta Nord-Ovest risultano maggiormente rappresentate le combinazioni comprendenti ACE-inibitori e farmaci antidiabetici, tra cui inibitori di SGLT2 e metformina, questi ultimi assenti tra le prime dieci combinazioni dell'Area Vasta Sud-Est. In quest'ultima, le combinazioni contenenti diuretici occupano il primo posto della graduatoria; risultano, inoltre, caratterizzanti per tale Area Vasta i regimi che comprendono i sartani e farmaci antiuricemici. Nell'Area Vasta Centro, infine, si evidenzia una maggiore rilevanza delle combinazioni che associano ACE-inibitori e farmaci ipolipemizzanti in associazione.

L'analisi della distribuzione degli assistiti in politerapia e iperpoliterapia per patologie croniche nelle aree terapeutiche cardiocircolatoria, reumatologica e gastroenterologica, evidenzia una prevalenza del 2,5% di assistiti con patologie cardiocircolatorie sul totale degli assistiti di età ≥ 40 anni (**Figura 4**)**.** In tutte e tre le aree terapeutiche, la fascia di età 65-84 anni comprende il maggior numero di assistiti in politerapia. In relazione al sesso, nell'area terapeutica reumatologica si osserva una prevalenza di assistiti di sesso femminile in tutte e tre le Aree Vaste (**Tabella 1**). Anche per l'iperpoliterapia, il numero più elevato di assistiti si osserva nell'area terapeutica cardiocircolatoria (Tabella 1). A livello territoriale, l'Area Vasta

Nord-Ovest registra il maggior numero di assistiti iperpolitrattati per le condizioni cardiocircolatorie e gastroenterologiche (rispettivamente 3.586 e 98), mentre per le condizioni reumatologiche il valore più elevato si osserva nell'Area Vasta Centro (440) (**Tabella 1**).

Figura 4. Prevalenza dei politrattati e iperpolitrattati con patologia cardiocircolatoria, gastroenterologica e reumatologica tra gli assistiti nella Regione Toscana d'età 40+ per Area Vasta

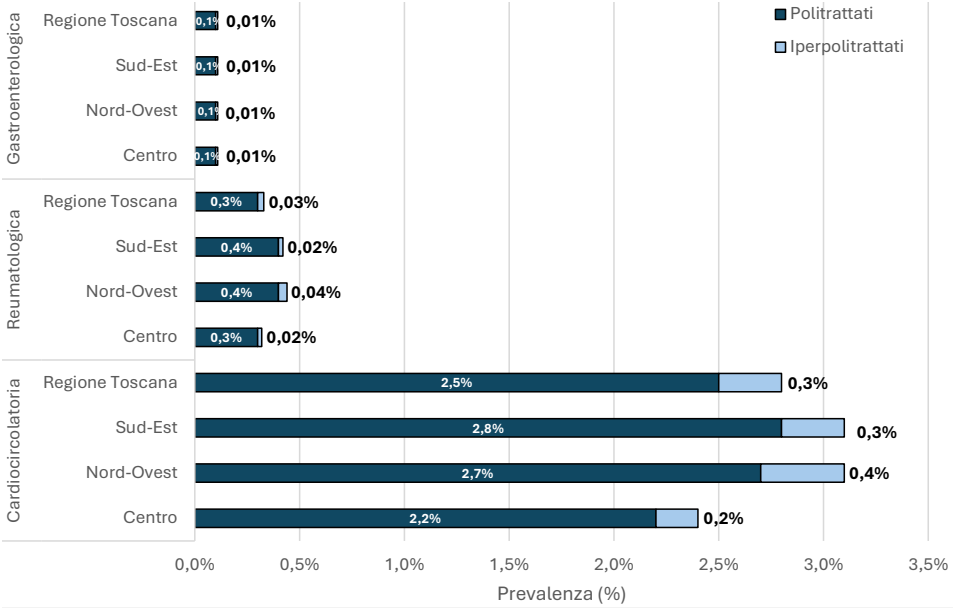


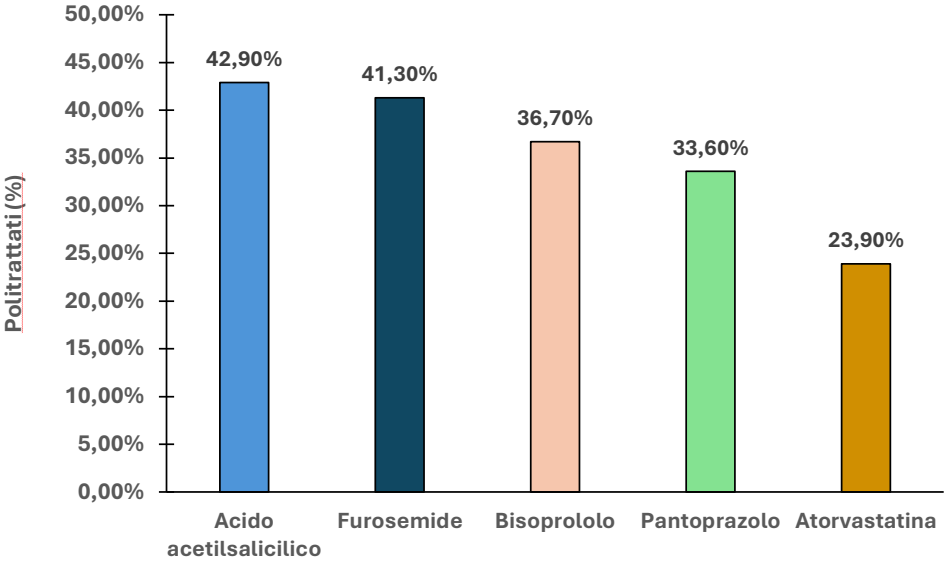
Tabella 1. Caratterizzazione degli assistiti politrattati con ≥ 40 anni e malattia cronica cardiocircolatoria, reumatologica o gastroenterologica in ciascuna delle tre Aree Vaste toscane

	Assistiti d'età 40+ con malattia cronica cardiocircolatoria			
	Regione Toscana	Area Vasta Centro	Area Vasta Nord-Ovest	Area Vasta Sud-Est
Politrattati, n (%)	**72.804**	**27.800**	**27.035**	**17.969**
Polit. Donne, n (%)	33.194 (45,6%)	12.692 (45,7%)	12.225 (45,2%)	8.277 (46,1%)
Polit. 40-64 anni, n (%)	10.893 (15,0%)	3.991 (14,4%)	4.163 (15,4%)	2.739 (15,2%)
Polit. 65-84 anni, n (%)	42.005 **(57,7%)**	15.722 **(56,6%)**	15.944 **(59,0%)**	10.339 **(57,5%)**
Polit. 85+, n (%)	19.906(27,3%)	8.087 (29,1%)	6.928 (25,6%)	4.891 (27,2%)
Iperpolitrattati	7.749 (10,6%)	2.476 (8,9%)	3.586 **(13,3%)**	1.687 (9,4%)
	Assistiti d'età 40+ con malattia cronica reumatologica			
	Regione Toscana	Area Vasta Centro	Area Vasta Nord-Ovest	Area Vasta Sud-Est
Politrattati, n (%)	**9.944**	**3.967**	**3.634**	**2.343**
Polit. Donne, n (%)	6.513 **(65,5%)**	2.567 **(64,7%)**	2.340 **(64,4%)**	1.606 **(68,5%)**
Polit. 40-64 anni, n (%)	2.442 (24,6%)	912 (23,0%)	916 (25,2%)	614 (26,2%)
Polit. 65-84 anni, n (%)	6.439 **(64,8%)**	2.601 **(65,6%)**	2.305 **(63,4%)**	1.533 **(65,4%)**
Polit. 85+, n (%)	1.063(10,7%)	454 (11,4%)	413 (11,4%)	196 (8,4%)
Iperpolitrattati	931 (9,4%)	316 (8,0%)	440 **(12,1%)**	175 (7,5%)
	Assistiti d'età 40+ con malattia cronica gastroenterologica			
	Regione Toscana	Area Vasta Centro	Area Vasta Nord-Ovest	Area Vasta Sud-Est
Politrattati, n (%)	**2.953**	**1.234**	**1.037**	**682**
Polit. Donne, n (%)	1.263 (42,8%)	506 (41,0%)	447 (43,1%)	310 (45,5%)
Polit. 40-64 anni, n (%)	699 (23,7%)	284 (23,0%)	245 (23,6%)	170 (24,9%)
Polit. 65-84 anni, n (%)	1.914 **(64,8%)**	781 **(63,3%)**	685 **(66,1%)**	448 **(65,7%)**
Polit. 85+, n (%)	340 (11,5%)	169 (13,7%)	107 (10,3%)	64 (9,4%)
Iperpolitrattati	228 (7,7%)	90 (7,3%)	98 **(9,5%)**	40 (5,9%)

Le percentuali sono calcolate sul numero totale di assistiti politrattati con almeno 40 anni d'età per ciascuna Area Vasta con patologia cronica cardiocircolatoria, reumatologica e gastroenterologica.

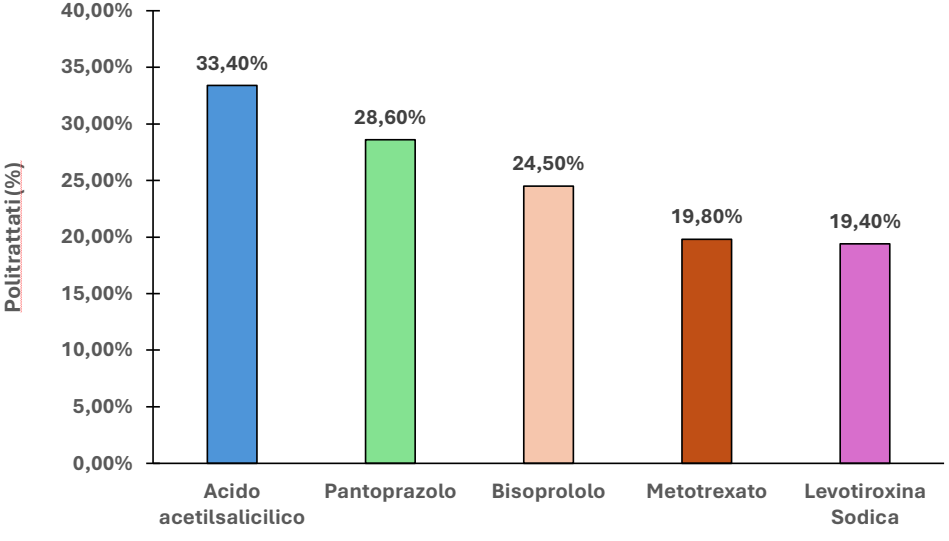
Per quanto riguarda i principi attivi più frequentemente dispensati ai soggetti politrattati nelle tre aree terapeutiche e presenti nelle prime cinque posizioni della graduatoria, si osserva la presenza comune di acido acetilsalicilico, pantoprazolo e bisoprololo (**Figure 5-7**), con le percentuali più elevate per l'acido acetilsalicilico nell'area cardiocircolatoria (42,9%; **Figura 5**).

Figura 5. Principi attivi più frequentemente dispensati* ai soggetti politrattati con ≥ 40 anni e malattia cronica cardiocircolatoria



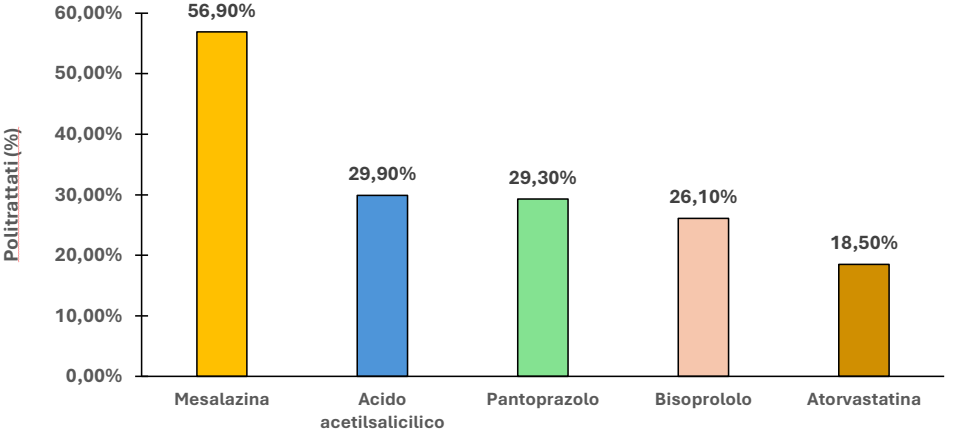
*Almeno 3 dispensazioni durante il 2025 per ciascun principio attivo.
Le percentuali sono calcolate sul numero totale di assistiti politrattati con almeno 40 anni d'età con patologia cronica cardiocircolatoria (72.804).

Figura 6. Principi attivi più frequentemente dispensati* ai soggetti politrattati con ≥ 40 anni e malattia cronia reumatologica



*Almeno 3 dispensazioni durante il 2025 per ciascun principio attivo.
Le percentuali sono calcolate sul numero totale di assistiti politrattati con almeno 40 anni d'età con patologia cronica reumatologica (9.944).

Figura 7. Principi attivi più frequentemente dispensati* ai soggetti politrattati con ≥ 40 anni e malattia cronica gastroenterologica

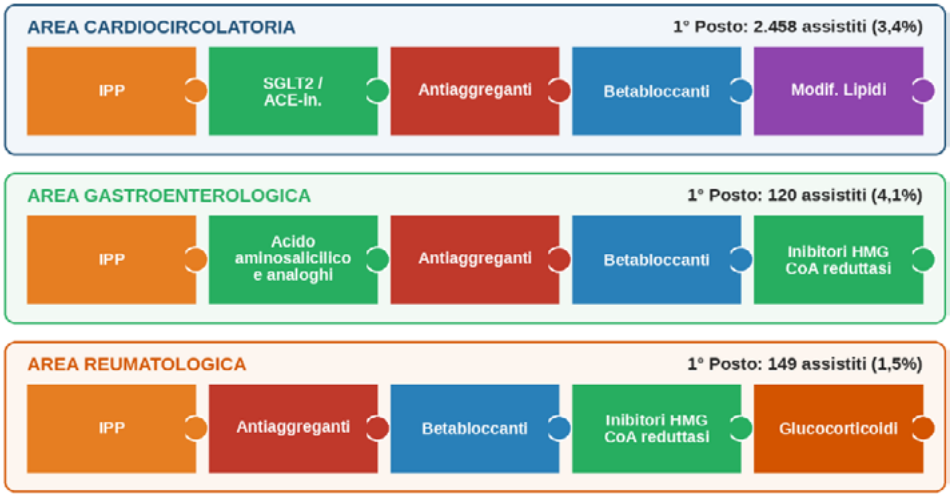


*Almeno 3 dispensazioni durante il 2025 per ciascun principio attivo.
Le percentuali sono calcolate sul numero totale di assistiti politrattati con almeno 40 anni d'età con patologia cronica gastroenterologica (2.953).

Si distinguono, inoltre, la furosemide nell'area cardiocircolatoria (41,3%; **Figura 5**), il metotrexato in quella reumatologica (19,8%; **Figura 6**) e la mesalazina in quella gastroenterologica (56,9%; **Figura 7**).

L'analisi regionale delle combinazioni di farmaci più frequentemente dispensate, definite sulla base dei codici ATC di IV livello, evidenzia alcuni elementi comuni nelle tre aree terapeutiche, rappresentati dall'associazione di IPP, antiaggreganti piastrinici, beta-bloccanti e statine o altri farmaci ipolipemizzanti (**Figura 8**).

Figura 8. Combinazioni di farmaci più frequentemente dispensate agli assisititi politrattati con ≥ 40 anni, definite sulla base dei codici ATC di IV livello nelle tre aree terapeutiche



A questa componente comune si affiancano elementi distintivi per ciascuna area terapeutica. Nell'area cardiocircolatoria, che comprende 72.804 assistiti, la combinazione più frequente interessa 2.458 soggetti (3,4%) e include anche gli inibitori di SGLT2. Nell'area gastroenterologica, su un totale di 2.953 assistiti, la combinazione al primo posto in graduatoria riguarda 120 soggetti (4,1%) e comprende l'acido aminosalicilico. Nell'area reumatologica, su 9.944 assistiti, la combinazione più frequente interessa 149 soggetti (1,5%) e include glucocorticoidi.

Infine, nei soggetti di età ≥65 anni in politerapia è stata stimata la proporzione di assistiti esposti a farmaci potenzialmente inappropriati (PIM) e la proporzione di assistiti esposti ad associazioni farmacologiche associate ad un rischio elevato di interazioni cliniche. Per identificare i PIM e le associazioni a rischio sono stati considerati i criteri di Beers e i criteri STOPP/START [22,23]. Tuttavia, per via della disponibilità limitata di informazioni cliniche nei flussi amministrativi, l'analisi è stata condotta utilizzando un sottoinsieme dei criteri di Beers 2023 dell'American Geriatrics Society applicabile ai soli codici ATC dei farmaci dispensati [24]. Come riportato in **Tabella 2**, tra i PIM, i PPI rappresentano la categoria con il maggior numero di assistiti esposti (144.561; 51,1%). L'esposizione a un PIM non implica necessariamente una prescrizione inappropriata nel singolo assistito, poiché può essere giustificata da indicazioni cliniche o dal contesto terapeutico. Seguono i FANS per uso orale (37.417; 13,2%), gli antipsicotici (23.890; 8,4%) e gli anticolinergici (20.454; 7,2%).

Tabella 2. Prescrizioni potenzialemnte inappropriate e a rischio di interazioni farmaco-farmaco secondo Criteri di Beers 2023 negli assistiti ≥65 anni in politerapia

	Prescrizioni potenzialmente inappropriate			
	Regione Toscana	**Area Vasta Centro**	**Area Vasta Nord-Ovest**	**Area Vasta Sud-Est**
Politrattati (n)	**282.909**	**111.638**	**106.445**	**64.826**
Anticolinergici (e.g. idrossizina, clorfeniramina, prometazina)	20.454 (7,2%)	7.207 (6,5%)	7.839 (7,4%)	5.408 (8,3%)
FANS orali (e.g. ibuprofene, naprossene, diclofenac)	37.417 (13,2%)	11.175 (10,0%)	18.262 (17,2%)	7.980 (12,3%)
Antipsicotici (e.g. aloperidolo, clorpromazina)	23.890 (8,4%)	8.461 (7,6%)	9.266 (8,7%)	6.163 (9,5%)
Sulfoniluree a lunga emivita (Glibenclamide)	2.822 (1,0%)	393 (0,4%)	1.401 (1,3%)	1.028 (1,6%)
Digossina >0,125 mg/die	8.605 (3,0%)	3.546 (3,2%)	3.013 (2,8%)	2.046 (3,2%)
Insulina rapida senza basale	1.210 (0,4%)	391 (0,4%)	484 (0,5%)	335 (0,5%)
Inibitori di pompa protonica (PPI)	144.561 (51,1%)	54.519 (48,8%)	55.692 (52,3%)	34.350 (53,0%)
	Prescrizioni a rischio di interazioni farmaco-farmaco			
	Regione Toscana	**Area Vasta Centro**	**Area Vasta Nord-Ovest**	**Area Vasta Sud-Est**
Politrattati (n)	**282.909**	**111.638**	**106.445**	**64.826**
Anticoagulante orale + FANS (e.g. Warfarin/DOAC + diclofenac)	4.540 (1,6%)	1.325 (1,2%)	2.376 (2,2%)	839 (1,3%)
≥3 farmaci con effetto anticolinergico (i.e. burden anticolinergico cumulativo)	85 (0,0%)	36 (0,0%)	33 (0,0%)	16 (0,0%)
ACE-inibitore/ARB + FANS + diuretico (Triple whammy)	10.290 (3,6%)	2.845 (2,5%)	5.093 (4,8%)	2.352 (3,6%)
Antiaggregante + FANS (senza PPI) (e.g. Aspirina + diclofenac)	7.555 (2,7%)	2.023 (1,8%)	3.826 (3,6%)	1.706 (2,6%)

Le percentuali sono calcolate sul numero totale di assistiti politrattati di età ≥65 anni nella Regione Toscana o nella rispettiva area geografica.

A livello territoriale, l'Area Vasta Nord-Ovest registra il maggior numero di assistiti politrattati di età ≥65 anni esposti a FANS orali (18.262; 17,2%), a anticolinergici (7.839; 7,4%) e a antipsicotici (9.266; 8,7%). Per i PPI, gli assistiti esposti sono stati 55.692 (52,3%) nell'Area Vasta Nord-Ovest, 54.519 (48,8%) nell'Area Vasta Centro e 34.350 (53%) nell'Area Vasta Sud-Est.

Per quanto riguarda le combinazioni farmacologiche associate a un rischio di interazioni, l'associazione tra ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB), FANS e diuretici, definita in letteratura "*triple whammy*", ovvero "*tripla mazzata*", in quanto può causare nell'anziano insufficienza renale acuta, ha interessato 10.290 (3,6%) assistiti politrattati di età ≥65 anni. Di questi, 5.093 (4,8%) risiedono nell'Area Vasta Nord-Ovest, 2.845 (2,5%) nell'Area Vasta Centro e 2.352 (3,6) nell'Area Vasta Sud-Est.

L'associazione tra antiaggreganti e FANS in assenza di PPI riguarda 7.555 (2,7%) assistiti, mentre quella tra anticoagulanti orali e FANS interessa 4.540 (1,6%) assistiti, per entrambe le associazioni, con il maggior numero di assistiti esposti registrato nell'Area Vasta Nord-Ovest (2.376; 2,2%).

È importante sottolineare che, data la natura osservazionale e i limiti intrinseci dei flussi amministrativi, i risultati di questo studio devono essere interpretati come elementi utili alla generazione di ipotesi, da approfondire attraverso analisi mirate e, ove possibile, dati clinici complementari. Inoltre, è importante ricordare che le stime di politerapia riportate rappresentano verosimilmente una sottostima del fenomeno reale, visto che tutti i farmaci non rimborsati dal SSN o acquistati privatamente dai cittadini non sono tracciati nei flussi amministrativi regionali. Analogamente, gli assistiti con malattia cronica cardiocircolatoria, reumatologica, o gastroenterologica privi di esenzione, diagnosi ospedaliera o accesso in pronto soccorso non sono stati identificati e inclusi nelle rispettive sotto-coorti di questo studio. Ciò può comportare una sottostima della prevalenza delle patologie croniche e influenzare la comparabilità tra Aree Vaste. Il protocollo integrale di questo studio con la descrizione degli algoritmi d'identificazione delle diverse variabili e relative liste di codici ATC e ICD9CM sono disponibili sull'EMA Catalogue (EU PASS number: EUPAS1000001044 - https://catalogues.ema.europa.eu/node/4948/administrative-details).

Risposta alla domanda

Nel 2025, la prevalenza della politerapia e dell'iperpoliterapia tra gli assistiti toscani con almeno 40 anni è stata rispettivamente di circa 11% (333.256 assistiti) e 0,7% (19.588), con una variabilità non trascurabile nelle tre Aree Vaste. La prevalenza di politerapia aumentava marcatamente con l'aumentare dell'età. A differenza delle altre fasce d'età, tra i politrattati con almeno 85 anni le donne erano un numero marcatamente maggiore rispetto agli uomini. Tra gli assistiti con almeno 40 anni, la prevalenza di politrattati con patologie croniche cardiocircolatorie, reumatologiche e gastroenterologiche è stata rispettivamente di 2,5%, 0,3% e 0,1%. Tra gli assistiti politrattati più anziani, tra i farmaci più utilizzati vi erano i diuretici dell'ansa, quali la furosemide. Nei politrattati con almeno 65 anni d'età sono state evidenziate percentuali non trascurabili di asissititi esposti farmaci potenzialmente inappropriati (IPP e FANS) o associazioni ad alto rischio di interazioni, come il *Triple Whammy*, e una talvolta marcata variabilità tra le tre Aree Vaste toscane. I risultati prodotti da questo studio potranno contribuire a migliorare la conoscenza del fenomeno della politerapia in Toscana e a meglio indirizzare le attività di monitoraggio dell'uso dei farmaci sul territorio regionale [25].

Riferimenti bibliografici

[1] Istituto Nazionale di Statistica. Il futuro demografico del Paese. Available: https://www.istat.it/it/archivio/214228 (Accessed on Feb 7, 2022)

[2] Onder G, Vetrano DL, Palmer K, et al. Italian guidelines on management of persons with multimorbidity and polypharmacy. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(5):989-996. doi:10.1007/s40520-022-02094-z

[3] Bonanno EG, Figueiredo T, Mimoso IF, et al. Polypharmacy Prevalence Among Older Adults Based on the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe: An Update. *J Clin Med*. 2025;14(4):1330. Published 2025 Feb 17. doi:10.3390/jcm14041330

[4] Simard M, Rahme E, Dubé M, Boiteau V, Talbot D, Sirois C. Multimorbidity prevalence and health outcome prediction: assessing the impact of lookback periods, disease count, and definition criteria in health administrative data at the population-based level. *BMC Med Res Methodol*. 2024;24(1):113. Published 2024 May 16. doi:10.1186/s12874-024-02243-0

[5] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021. ISBN 9791280335-159.

[6] Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):443-452. doi:10.1007/s41999-021-00479-3

[7] Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[8] Delara M, Murray L, Jafari B, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):601. Published 2022 Jul 19. doi:10.1186/s12877-022-03279-x

[9] Franchi C, Ludergnani M, Merlino L, et al. Multiple Medication Adherence and Related Outcomes in Community-Dwelling Older People on Chronic Polypharmacy: A Retrospective Cohort Study on Administrative Claims Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5692. Published 2022 May 7. doi:10.3390/ijerph19095692

[10] U. Kirchmayer, F. Mayer, M. Basso, R. De Cristofaro, N. Mores, G. Cappai, N. Agabiti, D. Fusco, M. Davoli, G. Gambassi. Polypharmacy in the elderly: A population based cross-sectional study in Lazio, Italy,European Geriatric Medicine, Volume 7, Issue 5, 2016, Pages 484-487, ISSN 1878-7649. doi.org/10.1016/j.eurger.2016.05.008.

[11] Tamargo J, Kjeldsen KP, Delpón E, et al. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(4):406-419. doi:10.1093/ehjcvp/pvac005

[12] Lewis J, Östör AJK. The prevalence and impact of polypharmacy in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(SI3):SI237-SI241. doi:10.1093/rheumatology/kead307

[13] Sousa P, Bertani L, Rodrigues C. Management of inflammatory bowel disease in the elderly: A review. *Dig Liver Dis*. 2023;55(8):1001-1009. doi:10.1016/j.dld.2022.12.024

[14] Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345-1353.e4. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.002

[15] Ngcobo, N N. "Silent Dangers in Elderly Pharmacotherapy: The Interplay of Polypharmacy, Multimorbidity, and Drug Interactions." Journal of evaluation in clinical practice vol. 31,7 (2025): e70283. doi:10.1111/jep.70283

[16] Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017 Oct 10;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

[17] Scotti S, Scotti L, Galimberti F, Xie S, Casula M, Olmastroni E. Operational Definitions of Polypharmacy and Their Association with All-Cause Hospitalization Risk: A Conceptual Framework Using Administrative Databases. Pharmacy (Basel). 2025 Feb 2;13(1):15. doi: 10.3390/pharmacy13010015.

[18] Błeszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological Interactions in the Elderly. Medicina (Kaunas). 2020;56(7):320. Published 2020 Jun 28. doi:10.3390/medicina56070320

[19] Hung A, Kim YH, Pavon JM. Deprescribing in older adults with polypharmacy. BMJ. 2024;385:e074892. Published 2024 May 7. doi:10.1136/bmj-2023-074892

[20] Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfì A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. Eur Geriatr Med. 2021;12(3):463-473. doi:10.1007/s41999-021-00481-9

[21] Singh S, Cocoros NM, Haynes K, et al. Antidopaminergic-Antiparkinsonian Medication Prescribing Cascade in Persons with Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1328-1333. doi:10.1111/jgs.17013

[22] American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023 Jul;71(7):2052-2081. doi: 10.1111/jgs.18372.

[23] O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023;14(4):625-632. doi:10.1007/s41999-023-00777-y

[24] Bjerre LM, Halil R, Catley C et al., Identifying potentially inappropriate prescribing in entire populations: coding the STOPP-START and Beers criteria for use with large, routinely collected population health datasets. J Clin Epidemiol. 2025; 189:112019. doi.org/10.1016/j.jclinepi.2025.112019

[25] Delibera Regione Toscana n. 824 del 15/07/2024 (Allegato B)

Un algoritmo per individuare, tra gli anziani, i pazienti con maggiore urgenza di revisione della terapia farmacologica

Manuela Casula, Andrea Rossi, Elena Olmastroni, Alberico L. Catapano - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)

Domanda

È possibile, utilizzando solo i dati sanitari provenienti dagli archivi amministrativi regionali, individuare in anticipo quali pazienti anziani hanno più urgenza di una revisione dei farmaci che assumono?

Contesto della domanda

Con l'invecchiamento della popolazione, un numero crescente di persone anziane assume più farmaci contemporaneamente (politerapia), con una possibile maggiore esposizione al rischio di prescrizioni potenzialmente inappropriate. Alcune combinazioni di farmaci o l'uso prolungato di farmaci non più necessari possono infatti aumentare il rischio di effetti indesiderati e di ricoveri ospedalieri evitabili [1].

La revisione periodica della terapia (*medication review*), ovvero un controllo strutturato di tutti i farmaci assunti da un paziente, volto a individuare quelli da modificare, sostituire o sospendere (*deprescribing*), è riconosciuta come uno strumento efficace per ridurre questi rischi [2]. Offrirla sistematicamente a ogni paziente anziano, però, non è realistico: i medici di medicina generale (MMG) seguono nel tempo un numero molto elevato di assistiti anziani e non dispongono del tempo necessario per una revisione approfondita di tutti. È quindi utile poter individuare, tra i tanti pazienti, quelli per cui la revisione è più urgente.

Alcuni strumenti di questo tipo sono già stati sviluppati, soprattutto per l'ambito ospedaliero o per le cure primarie in altri paesi [3,4]. In Italia manca uno strumento pensato specificamente per aiutare i MMG a individuare, tra gli assistiti anziani, chi ha più bisogno di una revisione della terapia. Il gruppo di ricerca aveva già sperimentato, in un precedente lavoro, un metodo per stimare, a partire dai soli dati sanitari amministrativi correnti, il rischio di ricovero ospedaliero associato a prescrizioni di farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani [5]; il progetto qui descritto estende questo approccio, combinando sei diversi tipi di indicatori di inappropriatezza prescrittiva in un unico algoritmo di prioritizzazione costruito con tecniche di intelligenza artificiale (*machine learning*).

Come siamo arrivati alla risposta

Per rispondere alla domanda, il gruppo di ricerca ha utilizzato i dati amministrativi sanitari di quattro Aziende Sanitarie Locali della Lombardia (Bergamo, Lecco, Mantova e Monza e Brianza), relativi a oltre 665mila assistiti di 65 anni o più, seguiti dal 2014 al 2018. L'analisi è stata articolata in tre fasi: la prima ha riguardato la stima, anno per anno, della prevalenza dei sei indicatori; la seconda, la valutazione dell'associazione tra quest'ultimi e il rischio di ricovero ospedaliero; la terza, ha riguardato l'identificazione, all'interno di ciascun indicatore, delle specifiche combinazioni di prescrizioni farmacologiche e condizioni cliniche, che costituiscono la base dell'algoritmo di prioritizzazione.

Il carico sedativo elevato e i farmaci potenzialmente inappropriati sono risultati i più diffusi, riguardando rispettivamente il 64,4% e il 55,1% degli anziani osservati nel periodo 2014-2018; anche i farmaci che aumentano il rischio di cadute hanno interessato più di un terzo della popolazione (**Tabella 1**). Questi dati, calcolati sull'intero periodo di osservazione, confermano quanto il fenomeno dell'inappropriatezza prescrittiva sia diffuso tra gli anziani, confermandosi come una criticità strutturale e persistente nel tempo.

Tabella 1
Prevalenza dei sei indicatori di inappropriatezza prescrittiva tra gli anziani lombardi, misurata nel periodo 2014-2018

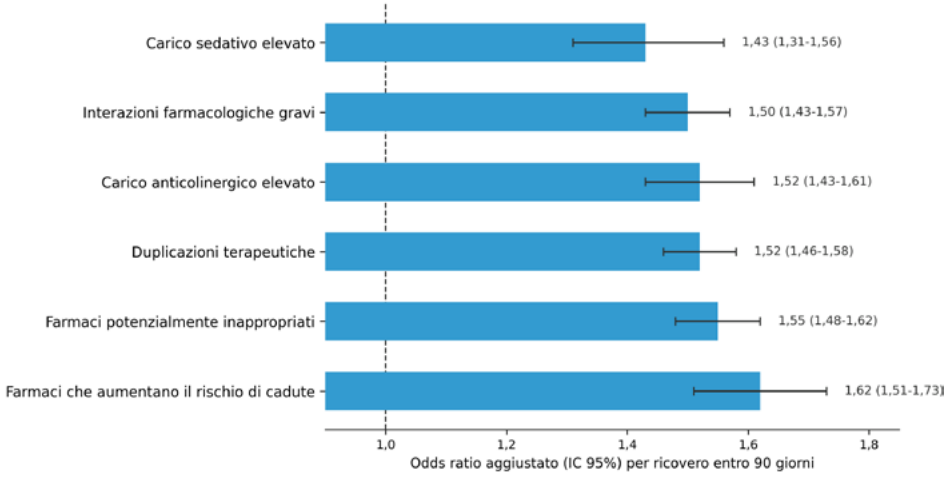
Tipo di prescrizione inappropriata	Anziani coinvolti nel 2014-2018 (N)	Quota sulla popolazione in studio (n=664.893)
Carico sedativo elevato	401.408	64,4%
Farmaci potenzialmente inappropriati	366.630	55,1%
Farmaci che aumentano il rischio di cadute	249.044	37,5%
Interazioni farmacologiche gravi	184.393	27,7%
Carico anticolinergico elevato	114.313	17,2%
Duplicazioni terapeutiche	107.096	16,1%

Fonte: dati amministrativi sanitari di 4 ASL della Lombardia, intera popolazione in studio, anni 2014-2018 (n=664.893).

Una volta misurata la diffusione dei sei indicatori, si è passati a verificare la loro associazione ad un maggior rischio di ricovero ospedaliero (**Figura 1**).

Tutti e sei gli indicatori risultano associati a un aumento del rischio di ricovero ospedaliero nei 90 giorni successivi alla prima esposizione, con un incremento che va dal 43% al 62% rispetto ai pazienti non esposti. Il rischio più alto si osserva per i farmaci che aumentano il rischio di cadute, seguiti dai farmaci potenzialmente inappropriati. Il fenomeno risulta estremamente impattate anche per tutti gli altri indicatori.

Figura 1
Rischio di ricovero ospedaliero, entro 90 giorni dalla prima esposizione, associato a ciascun tipo di indicatore



Odds ratio aggiustato per età, sesso e altre caratteristiche cliniche, confrontando pazienti esposti e non esposti con caratteristiche simili (n=664.893).

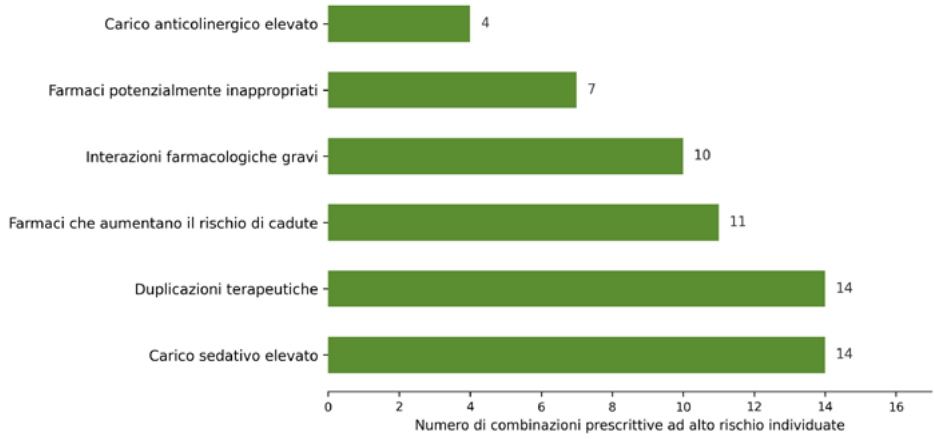
Sapere che un tipo di prescrizione inappropriata aumenta il rischio, in media, non basta però per decidere da quale paziente cominciare: il rischio reale varia molto a seconda delle altre caratteristiche cliniche e terapeutiche della persona. Per questo, all'interno di ciascun indicatore, il gruppo di ricerca ha utilizzato un metodo di apprendimento automatico (alberi decisionali) per individuare le combinazioni specifiche, ad esempio l'uso contemporaneo di altre classi di farmaci, o eventi clinici recenti, associate ad un rischio più elevato (**Figura 2**). Queste combinazioni sono state chiamate "scenari ad alto rischio".

Un esempio concreto: tra i pazienti esposti a un farmaco potenzialmente inappropriato, chi assume contemporaneamente un anticoagulante iniettivo (eparina) e un antibiotico della famiglia dei fluorochinoloni ha un rischio di ricovero più che doppio (OR 2,01) rispetto a chi non è esposto - un rischio nettamente superiore alla media generale di quell'indicatore (OR 1,55). Individuare scenari come questo permette di segnalare con priorità i pazienti realmente più a rischio, invece di trattare allo stesso modo tutti coloro che condividono lo stesso tipo di prescrizione inappropriata.

In totale sono stati individuati 60 scenari ad alto rischio, distribuiti in modo diverso tra i sei indicatori: da un minimo di 4 per il carico anticolinergico a un massimo di 14 per il carico sedativo e per le duplicazioni terapeutiche. Tra i farmaci più frequentemente coinvolti in questi scenari figurano gli psicofarmaci (antidepressivi,

benzodiazepine, ipnotici, antipsicotici, oppioidi) e gli inibitori di pompa protonica, spesso utilizzati a lungo termine senza una rivalutazione periodica. Questi 60 scenari costituiscoo i criteri concreti su cui si basa l'algoritmo di prioritizzazione.

Figura 2
Numero di scenari ad alto rischio individuati per ciascun tipo di indicatore di inappropriatezza prescrittiva (totale: 60)



Scenari individuati mediante alberi decisionali (conditional inference trees), un metodo di apprendimento automatico che seleziona i sottogruppi di pazienti con un rischio di ricovero superiore alla media dell'indicatore.

Per capire quale impatto potrebbe avere, in pratica, un algoritmo costruito in questo modo, il gruppo di ricerca ha applicato le regole appena descritte, a titolo di esempio, a un campione di anziani con almeno una prescrizione nel primo semestre del 2018 (501.785 persone). Questo passaggio non è un'analisi aggiuntiva sulla diffusione del fenomeno, ma serve solo a stimare, in modo concreto, quanti pazienti un medico di medicina generale dovrebbe effettivamente segnalare per la revisione della terapia se l'algoritmo fosse applicato nella pratica quotidiana.

Su una coorte di 501.785 anziani (**Tabella 2**), il 55,3% è risultato esposto ad almeno un indicatore di inappropriatezza prescrittiva (principalmente un elevato carico sedativo nel 37,0% dei casi e prescrizioni potenzialmente inappropriate nel 36,3%). La maggior parte dei soggetti presentava un solo indicatore (44,0%), mentre il 12,6% ne manifestava quattro o più. Applicando l'algoritmo di prioritizzazione, che seleziona automaticamente i pazienti con ≥4 indicatori e integra chi ha da 1 a 3 indicatori ma rientra in scenari clinici ad alto rischio, viene identificato il 14,4% della popolazione totale come prioritario per la revisione terapeutica. In termini pratici, applicando questo modello all'attività clinica, un MMG massimalista dovrebbe prendere in carico per una revisione terapeutica in media circa 50 pazienti (con un

intervallo compreso tra 38 e 76 nelle analisi di sensibilità): un carico di lavoro concreto e gestibile, ben lontano dal dover rivedere la terapia di ogni singolo assistito anziano.

Tabella 2
Un esempio di applicazione: stima dell'impatto dell'algoritmo nel primo semestre 2018

Caratteristica / Indicatore	Valore (N)	Quota (%)	Note / Dettagli
Popolazione in studio (sample test)	501.785	100,0%	Anziani esaminati
Pazienti con almeno un'inappropriatezza (PII)	277.457	55,3%	Esposti ad almeno un indicatore
Indicatori di inappropriatezza più frequenti			
Carico sedativo elevato (SL score)	185.534	37,0%	
Farmaci potenzialmente inappropriati (PIMs)	181.952	36,3%	
Rischio cadute (FRIDs)	97.258	19,4%	
Interazioni gravi (pDDIs)	50.471	10,1%	
Carico anticolinergico (ACB score ≥ 3)	29.553	5,9%	
Duplicazioni terapeutiche (TDs)	20.914	4,2%	
Impatto della prioritizzazione (Algoritmo)			
Popolazione totale segnalata	—	14,4%	Individuati per la revisione della terapia
Carico stimato per Medico di Medicina Generale	~50 pazienti	—	Intervallo di sensibilità: da 38 a 76

* Le analisi di sensibilità hanno fatto variare le soglie di prioritizzazione utilizzate e le stime della quota di assistiti anziani seguiti da ciascun MMG. Campione di esempio: n=501.785 (assistiti con almeno una prescrizione nel primo semestre 2018).

Risposta alla domanda

Incrociando i dati già raccolti di routine dagli archivi amministrativi regionali, ovvero le prescrizioni farmaceutiche e i ricoveri ospedalieri, è possibile costruire uno strumento in grado di individuare, tra gli anziani, i pazienti con la maggiore probabilità di andare incontro a un ricovero, considerando non solo il potenziale rischio associato alla singola prescrizione inappropriata, ma anche l'eventuale presenza di ulteriori terapie farmacologiche o condizioni cliniche in grado di aumentarne la vulnerabilità.

Applicato come esempio a una popolazione reale di assistiti, questo strumento segnalerebbe circa il 14% degli anziani, corrispondente in media a circa 50 pazienti per un medico di medicina generale a piena capacità assistenziale: un numero sufficientemente contenuto da rendere realistica una revisione mirata della terapia.

Lo strumento non sostituisce il giudizio clinico del medico, ma può aiutarlo a stabilire da chi cominciare. Prima di un utilizzo nella pratica corrente, resta comunque

necessario verificarne prospetticamente l'impatto reale sugli esiti clinici e valutarne l'integrazione nei flussi di lavoro ambulatoriali.

Riferimenti bibliografici

[1] World Health Organization. Global burden of preventable medication-related harm in health care: a systematic review. Geneva: World Health Organization; 2024.

[2] Veronese N, Gallo U, Boccardi V, Demurtas J, Michielon A, Taci X, Zanchetta G, Campbell Davis SE, Chiumente M, Venturini F, Pilotto A. Efficacy of deprescribing on health outcomes: An umbrella review of systematic reviews with meta-analysis of randomized controlled trials. Ageing Res Rev. 2024 Mar;95:102237. doi: 10.1016/j.arr.2024.102237. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38367812.

[3] Westberg Strejby Christensen L, Juul-Larsen HG, Rasmussen LJH, Iversen E, Dalhoff KP, Andersen O, Houlind MB. Enhancing patient stratification methods for medication review during acute admissions. Br J Clin Pharmacol. 2025 Nov;91(11):3279-3287. doi: 10.1002/bcp.70254. Epub 2025 Aug 29. PMID: 40883976; PMCID: PMC12569553.

[4] Polypharmacy Risk Identifier Tool 2018 (PrescQIPP), disponibile all'indirizzo: https://www.prescqipp.info/our-resources/webkits/polypharmacy-and-deprescribing/

[5] Rossi A, Olmastroni E, Ompad G, Casula M, Sessa M. The clinical burden of potentially inappropriate medications on hospitalization risk in an Italian older adult cohort: a large-scale real-world study. Int J Pharm Pract. 2026 Sep 1:riag112. doi: 10.1093/ijpp/riag112. Epub ahead of print. PMID: 42680146.

Medication review nei pazienti cronici: il caso dell'ambulatorio per pazienti trapiantati di rene a Bologna

Carlotta Lunghi, Dipartimento di Scienze della Vita, della Salute e delle Professioni Sanitarie, Link Campus University, Roma
Monia Donati, Elisabetta Poluzzi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna
Valeria Corradetti, Valeria Grandinetti, Giorgia Comai, Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna
Miriam Traficante, Alessandra Stancari, Maria Trapanese, Farmacia Clinica, Ricerca e sviluppo, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, Bologna

Domanda

La *medication review* condotta dal farmacista clinico può essere integrata nella gestione delle terapie dei pazienti trapiantati di rene e contribuire a migliorare l'appropriatezza prescrittiva e la sicurezza d'uso dei farmaci?

Contesto della domanda

I pazienti con malattie croniche assumono spesso più farmaci contemporaneamente. Tale polifarmacoterapia può essere clinicamente necessaria e appropriata, ma aumenta la complessità della gestione terapeutica, esponendo i pazienti ad un maggior rischio di problemi correlati ai farmaci, come le interazioni farmacologiche o le prescrizioni non appropriate.

Questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti sottoposti a trapianto di rene. Tali pazienti, infatti, necessitano di una terapia immunosoppressiva continuativa a cui spesso si aggiungono altri farmaci per patologie croniche concomitanti, determinando un elevato carico farmacologico. In uno studio recente su 224 pazienti trapiantati di rene, il numero medio di farmaci assunti era pari a 12 e più di due terzi dei pazienti presentava iperpolifarmacoterapia (assunzione di 10 o più farmaci) [1]. Più in generale, la polifarmacoterapia è molto frequente nei pazienti con malattia renale cronica e sottoposti a terapia sostitutiva renale [2].

La gestione farmacologica dopo il trapianto richiede inoltre particolare attenzione per le possibili interazioni tra farmaci assunti contemporaneamente dal paziente e per la necessità di monitorare attentamente la terapia immunosoppressiva. Le linee guida KDIGO (*Kidney Disease - Improving Global Outcomes*) riconoscono il ruolo dell'assistenza farmaceutica nella gestione del paziente trapiantato [3].

La *medication review* è una revisione strutturata della terapia farmacologica finalizzata a identificare possibili problemi e a valutare eventuali interventi di ottimizzazione. Alcuni studi condotti in ambulatori per pazienti trapiantati hanno valutato interventi di *medication review* gestiti dal farmacista, in collaborazione con il clinico di riferimento, mostrando un'elevata accettazione delle raccomandazioni da parte dei medici e possibili benefici nella gestione della terapia [4–6]. Per questo motivo, in un ambulatorio per pazienti trapiantati di rene del Policlinico Sant'Orsola di Bologna è stato implementato un modello nel quale il farmacista clinico affianca il nefrologo nella revisione delle terapie dei pazienti, con particolare attenzione alla polifarmacoterapia, alle interazioni farmacologiche e alle prescrizioni potenzialmente inappropriate.

Come siamo arrivati alla risposta

Nelle fasi preliminari di tale implementazione, è stato quindi condotto uno studio pilota per valutarne la fattibilità e l'accettabilità da parte dei nefrologi e misurare l'impatto di tale esperienza sulla farmacoterapia dei pazienti con trapianto di rene.

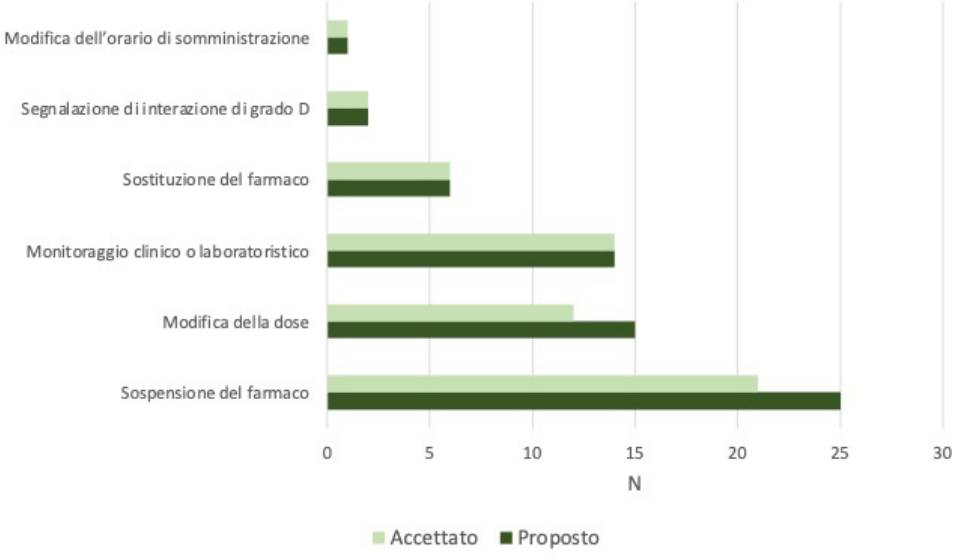
Nella fase pilota iniziata a marzo 2025, sono stati inclusi 20 pazienti che avevano ricevuto un trapianto di rene nei cinque anni precedenti. Per ciascun paziente, il farmacista clinico ha effettuato una revisione complessiva della terapia farmacologica, individuando in particolare le interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti e le prescrizioni potenzialmente inappropriate. Per queste ultime sono stati utilizzati, oltre ai riassunti delle caratteristiche dei prodotti (RCP) di AIFA, anche i criteri Beers [7] e STOPP [8], ossia criteri espliciti utilizzati per identificare prescrizioni potenzialmente inappropriate negli anziani di età superiore ai 65 anni. Le eventuali criticità e le relative proposte di intervento sono state discusse con i nefrologi, i quali hanno preso decisioni in merito alla modifica o al mantenimento dei farmaci più problematici sulla base di considerazioni cliniche sul singolo paziente.

Per ciascun paziente sono stati registrati il numero e il tipo di interventi proposti dal farmacista, la loro accettazione da parte dei nefrologi, il numero di farmaci assunti e il numero di interazioni farmacologiche di grado C e D prima e dopo la *medication review*. È stata inoltre valutata l'esperienza dei professionisti attraverso un questionario somministrato a cinque nefrologi dell'ambulatorio, che comprendeva domande chiuse e aperte sull'utilità percepita del servizio, sulla collaborazione con il farmacista e sulle principali difficoltà organizzative.

Le caratteristiche dei pazienti e gli interventi sono stati descritti mediante statistiche descrittive; sono state inoltre confrontate le variazioni nel numero di farmaci e nelle interazioni prima e dopo la medication review, mentre i questionari sono stati analizzati mediante un'analisi del contenuto.

I 20 pazienti inclusi avevano un'età media di 59,6 anni, il 40% erano donne e, prima della *medication review*, assumevano in media 12,6 farmaci, a conferma dell'elevata complessità della terapia in questa popolazione. Tra i trattamenti più frequenti figuravano immunosoppressori, vitamina D, farmaci cardiovascolari e inibitori della pompa protonica. Il farmacista clinico ha proposto complessivamente 63 interventi, 56 dei quali sono stati accettati dai nefrologi (88,9%). La sospensione (o *deprescribing*) di un farmaco è stata la proposta più frequente, seguita dalla modifica della dose e dall'indicazione a un maggiore monitoraggio clinico o laboratoristico (**Figura 1**).

Figura 1
Interventi proposti dal farmacista clinico e accettati dai nefrologi

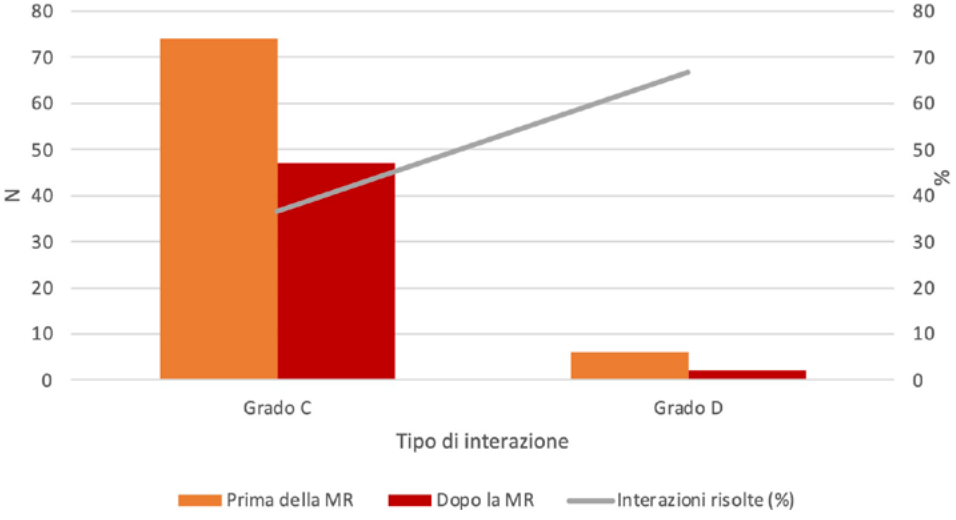


L'elevata percentuale di accettazione indica una buona accettabilità delle proposte formulate dal farmacista e suggerisce una positiva integrazione del farmacista nel processo decisionale. Il risultato è coerente con precedenti esperienze in ambito trapiantologico, nelle quali la maggior parte degli interventi formulati dai farmacisti era stata accettata dai medici [4,5].

Dopo la *medication review*, il numero medio di farmaci è passato da 12,6 a 11,9, con la sospensione complessiva di 14 trattamenti. La riduzione numerica è relativamente contenuta, ma va considerata alla luce della finalità della *medication review*. L'obiettivo non è necessariamente ridurre il numero di farmaci in quanto tale, ma verificare che ogni trattamento continui a essere necessario e appropriato rispetto alle condizioni cliniche del paziente.

Dopo la revisione, le interazioni di grado C sono diminuite da 74 a 47 con 27 interazioni risolte (36,5%; p<0,001), mentre quelle di grado D sono passate da 6 a 2 (**Figura 2**). Per queste ultime, la variazione non ha raggiunto la significatività statistica (p=0,174), anche in relazione al piccolo numero di eventi iniziali. Anche il numero di pazienti esposti ad almeno un'interazione di grado D è diminuito, da cinque a due.

Figura 2
Interazioni farmacologiche prima e dopo la medication review



La riduzione osservata del numero di interazioni è particolarmente interessante in pazienti che assumono regimi farmacologici complessi e farmaci immunosoppressori. Tuttavia, trattandosi di uno studio pilota senza gruppo di confronto, questi dati descrivono ciò che è avvenuto dopo la *medication review*, ma non consentono di attribuire causalmente all'intervento un miglioramento degli esiti clinici.

Tra i farmaci più frequentemente coinvolti nelle interazioni figuravano gli immunosoppressori. In particolare, il tacrolimus era coinvolto in diverse interazioni di grado C, soprattutto con inibitori della pompa protonica (pantoprazolo, omeprazolo e lansoprazolo), furosemide e sulfametossazolo/trimetoprim. Le interazioni di grado D riguardavano, tra le altre, l'acido micofenolico in associazione con alcuni farmaci gastrointestinali e antiacidi e il tacrolimus con citalopram ed escitalopram. Questi risultati mostrano l'utilità di una revisione sistematica della terapia nell'individuare associazioni che richiedono una rivalutazione o un monitoraggio più attento.

Tabella 1
Valutazione della medication review da parte dei nefrologi

Aspetto	Principali indicazioni emerse
Ottimizzazione della terapia	Supporto nell'identificazione e nella gestione dei problemi correlati ai farmaci
Sicurezza della terapia	Individuazione di interazioni farmacologiche e prescrizioni potenzialmente inappropriate
Supporto all'attività clinica	Supporto alla valutazione delle terapie e riduzione del carico di lavoro
Collaborazione professionale	Migliore comunicazione tra farmacista e nefrologo
Principali criticità	Coordinamento delle attività e definizione iniziale dei ruoli
Elementi facilitanti	Programmazione delle consulenze, comunicazione tra professionisti e procedure operative definite

La **Tabella 1** mostra la sintesi delle risposte al questionario somministrato ai cinque nefrologi coinvolti nell'esperienza. I nefrologi hanno riportato benefici soprattutto nell'ottimizzazione della terapia, nell'identificazione di problemi farmacologici e nel supporto al processo decisionale. Le principali difficoltà hanno riguardato inizialmente il coordinamento delle attività e la definizione dei ruoli, ma sono risultate meno rilevanti con il consolidarsi della collaborazione. Nel complesso, l'elevata accettazione degli interventi e la valutazione positiva dei nefrologi supportano la fattibilità e l'accettabilità del modello collaborativo sperimentato nell'ambulatorio.

Risposta alla domanda

I risultati dello studio pilota indicano che la *medication review* condotta dal farmacista clinico è fattibile e ben accettata nell'ambulatorio per pazienti trapiantati di rene. L'elevata percentuale di interventi accettati dai nefrologi (88,9%), insieme alla valutazione positiva dei professionisti coinvolti, supporta la possibilità di integrare questo modello collaborativo nell'attività ambulatoriale. Nel corso del progetto, inoltre, le iniziali difficoltà di coordinamento e definizione dei ruoli sono diventate meno rilevanti con il consolidarsi della collaborazione tra farmacista e nefrologo.

Anche i primi risultati osservati nei pazienti sono incoraggianti. Dopo la *medication review* si è osservata una riduzione del numero medio di farmaci assunti e delle interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Questi primi risultati indicano il potenziale contributo della *medication review* nella gestione di pazienti in polifarmacoterapia e con regimi farmacologici complessi. L'obiettivo della *medication review* non è tuttavia ridurre il numero di farmaci in quanto tale, ma verificare che ciascun trattamento rimanga necessario, appropriato e compatibile con le altre terapie assunte dal paziente.

Questi risultati devono essere considerati alla luce del carattere pilota dello studio, del numero limitato di pazienti inclusi nella prima fase, del singolo centro e del breve periodo di osservazione. Non consentono quindi di stabilire l'effetto della *medication*

review su esiti clinici a lungo termine, ma forniscono indicazioni favorevoli sulla fattibilità e sull'accettabilità del modello e risultati preliminari incoraggianti sulla gestione della farmacoterapia.

Il progetto è attualmente in prosecuzione e, a settembre 2026, sono stati complessivamente reclutati 410 pazienti. L'ampliamento della casistica consentirà di verificare i risultati osservati nella fase pilota su una popolazione più ampia. È inoltre prevista un'analisi di follow-up per valutare se le modifiche terapeutiche concordate durante la *medication review* vengono mantenute nel tempo e se le riduzioni osservate nel carico farmacologico e nelle interazioni farmacologiche persistono alle visite successive.

Riferimenti bibliografici

[1] Atić A, Matijašević Škerlj J, Jurić I, Katalinić L, Furić Čunko V, Kljajić M, et al. Factors Associated with Hyperpolypharmacy and Complex Medication Regimens in Kidney Transplant Recipients. JCM. 26 giugno 2024;13(13):3716. doi:10.3390/jcm13133716

[2] Van Oosten MJM, Logtenberg SJJ, Hemmelder MH, Leegte MJH, Bilo HJG, Jager KJ, et al. Polypharmacy and medication use in patients with chronic kidney disease with and without kidney replacement therapy compared to matched controls. Clinical Kidney Journal. 21 dicembre 2021;14(12):2497–523. doi:10.1093/ckj/sfab120

[3] Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. Kidney International. aprile 2024;105(4):684–701. doi:10.1016/j.kint.2023.10.016

[4] Wang HY, Chan ALF, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of Pharmaceutical Care Intervention by Clinical Pharmacists in Renal Transplant Clinics. Transplantation Proceedings. settembre 2008;40(7):2319–23. doi:10.1016/j.transproceed.2008.06.050

[5] Yang H, Li L, Hu X, Wang W, Yang X, Liu H, et al. Impact of pharmacist-led post-transplant medication management for kidney transplant recipients: A retrospective pre- and post-intervention study. J Clin Pharm Ther. 18 marzo 2019;jcpt.12826. doi:10.1111/jcpt.12826

[6] Lhermitte R, Le Daré B, Laval F, Lemaitre F, Troussier B, Morin MP, et al. A pharmacist-led intervention to improve kidney transplant recipient outcomes and identify patients at risk of highly variable trough tacrolimus levels: a cohort study. Eur J Hosp Pharm. luglio 2024;31(4):314–20. doi:10.1136/ejhpharm-2022-003625

[7] By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J American Geriatrics Society. aprile 2019;67(4):674–94. doi:10.1111/jgs.15767

[8] O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 31 maggio 2023;14(4):625–32. doi:10.1007/s41999-023-00777-y

Nei pazienti con epilessia post-ictus, il trattamento con farmaci antiepilettici è associato a una riduzione della mortalità?

Quali sono, per medici e pazienti italiani, gli outcome da prioritizzare relativamente ai farmaci immunosoppressori nelle malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, quando si generano evidenze dai dati della pratica clinica (real-world data)?

SEZIONE 6

MALATTIE INFIAMMATORIE AUTOIMMUNI ED EPILESSIA POST-STROKE:

- ASSOCIAZIONE TRA L'USO DI FARMACI ANTIEPILETTICI E LA SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE NEI PAZIENTI CON EPILESSIA POST-ICTUS
- PRIORITIZZAZIONE DEGLI OUTCOME PER LA GENERAZIONE DI REAL-WORLD EVIDENCE NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE IMMUNOMEDIATE: UNA SURVEY CONDOTTA TRA CLINICI E PAZIENTI ITALIANI

Associazione tra l'uso di farmaci antiepilettici e la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con epilessia post-ictus

Carla Fornari, Marco Paccini, Gabriele Buongarzone, Davide Rozza, Giampiero Mazzaglia – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza
Giacomo Crotti, Alberto Zucchi – Unità di Epidemiologia, ATS di Bergamo, Bergamo
Pietro Ferrara, Paolo Angelo Cortesi, Lorenzo G. Mantovani – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza & Laboratorio di Sanità Pubblica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
Ippazio Cosimo Antonazzo – Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e della Prevenzione, Università di Ferrara, Ferrara

Domanda

Nei pazienti con epilessia post-ictus, il trattamento con farmaci antiepilettici è associato a una riduzione della mortalità?

Contesto della domanda

L'ictus rappresenta una delle principali cause di disabilità e mortalità a livello mondiale, rappresenta una causa comune di crisi convulsive ed epilessia negli adulti, contribuendo a circa l'11% delle diagnosi di epilessia [1], ed è una delle principali cause di crisi epilettiche di nuova insorgenza nei soggetti anziani [2]. L'incidenza stimata dell'epilessia post-ictus (post-stroke epilepsy [PSE]) varia tra il 2% e il 20%, in funzione della gravità e della localizzazione della lesione, nonché del sottotipo di ictus [3]. Diversi studi clinici ed epidemiologici hanno mostrato che l'insorgenza di PSE è associata a una maggiore mortalità, a peggiori esiti funzionali e a un maggiore rischio di declino cognitivo e demenza rispetto ai pazienti colpiti da ictus che non sviluppano epilessia [4, 5].

Nonostante l'elevata rilevanza clinica ed epidemiologica di questa complicanza, ad oggi non esistono raccomandazioni cliniche chiare e univoche circa la gestione terapeutica dei pazienti con PSE. In particolare, rimangono irrisolti due quesiti fondamentali per la pratica clinica e la sanità pubblica: se e quando sia indicato iniziare una terapia con farmaci antiepilettici (anti-seizure medication; ASM) nei pazienti con PSE e quale sia l'ASM più appropriato. La gestione della terapia con ASM in questa specifica popolazione presenta ulteriori elementi di complessità

rispetto ai pazienti con sola epilessia non associata a ictus: i pazienti con PSE sono infatti tipicamente più anziani, affetti da numerose comorbilità e spesso in politerapia, con conseguente aumento del rischio di reazioni avverse e di interazioni farmacologiche [6].

Alla luce delle limitate evidenze sull'associazione tra l'uso di ASM e il rischio di mortalità in pazienti con PSE [7, 8], è stato condotto uno studio, successivamente pubblicato su *Epilepsia*, con l'obiettivo di valutare, l'associazione tra l'uso di ASM e il rischio di morte per tutte le cause in pazienti con PSE [9].

Come siamo arrivati alla risposta

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando i database amministrativi sanitari dell'Agenzia di Tutela della Salute (ATS) di Bergamo (circa un milione di assistiti). Nello studio sono stati selezionati 216 soggetti di età pari o superiore a 45 anni, con una diagnosi di ictus ischemico o emorragico registrata tra il 1 gennaio 2014 e il 31 dicembre 2017 e con una successiva diagnosi di epilessia, come indicato nelle schede di dimissione ospedaliera/Pronto soccorso, nel periodo compreso tra 7 giorni e 2 anni dall'ictus. Dalla coorte sono stati esclusi i pazienti con pregressa diagnosi di epilessia, quelli con diagnosi di lesioni cerebrali traumatiche nei 30 giorni precedenti alla data indice, chi ha utilizzato un ASM nei 180 giorni precedenti alla data indice e chi aveva una diagnosi di neoplasia nei 2 anni precedenti la data indice (corrispondente alla prima diagnosi di PSE).

La coorte finale analizzata era costituita da 145 soggetti di cui 107 (pari al 73,8%) classificati come utilizzatori di ASM (i.e. con almeno una prescrizione dispensata entro 30 giorni dalla data indice) e 38 (pari al 26,2%) come non utilizzatori (**Tabella 1**).

Tra gli utilizzatori di ASM, il levetiracetam era il farmaco maggiormente prescritto (76,6%) seguito da acido valproico (10,3%), oxcarbazepina (2,80%), fenobarbital (1,87%), lamotrigina (1,87%), zonisamide (1,87%) e lacosamide (1,87%). Durante il follow-up è stata valutata l'aderenza terapeutica agli antiepilettici, espressa come proporzione di giorni coperti (PDC). Tra i soggetti trattati con ASM, il 53% è stato aderente alla terapia (PDC ≥80%), il 28% presentava un'aderenza media/parziale (PDC 40%-79%) e il 10% presentava una bassa aderenza (PDC <40%).

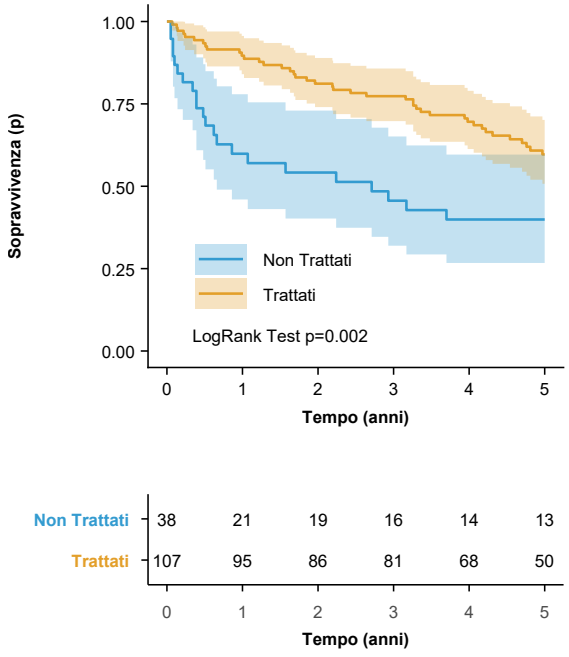
Come mostrato in figura 1, l'analisi di Kaplan-Meier ha evidenziato che durante il follow-up i soggetti non trattati con ASM mostravano una mortalità più elevata (p-value<0,005) rispetto ai soggetti trattati (**Figura 1**).

Tabella 1
Caratteristiche demografiche e cliniche degli utilizzatori di ASM e dei non utilizzatori

	Utilizzatori di ASM	Non utilizzatori di ASM	Totale
Totale	38	107	145
Ictus ischemico - n (%)	26 (68.4)	82 (76.6)	108 (74.5)
Tempo tra ictus e insorgenza dell'epilessia, Media ± DS (mesi)	6.47 ± 5.96	8.90 ± 5.57 *	8.26 ± 5.76
Sesso, Maschi - n (%)	21 (55.3)	61(57.0)	82 (56.6)
Età, Media ± DS (anni)	74.7 ± 11.7	70.4 ± 11.6 *	71.5 ± 11.8
Numero di ospedalizzazioni nel periodo precedente alla data indice			
0 – n (%)	10 (26.3)	26 (24.3)	36 (24.8)
1 – n (%)	11 (29.0)	31 (28.9)	42 (29.0)
2 – n (%)	8 (21.0)	25 (23.4)	33 (22.8)
≥3 – n (%)	9 (23.7)	25 (23.4)	24 (23.5)
Media ± DS	1.6 ± 1.5	1.6 ± 1.3	1.6 ± 1.4
Patologie concomitanti			
1 – n (%)	17 (44.7%)	52 (48.6%)*	69 (39.3%)
2 – n (%)	14 (36.8%)	42 (29.0%)*	56 (38.6%)
3 – n (%)	1 (2.6%)	10 (9.3%)*	11 (7.6%)
≥4 – n (%)	6 (15.8%)	3 (2.8%)*	9 (6.2%)
Media ± DS	1.97 ± 1.26	1.70 ± 0.95	1.77 ± 1.05
Charlson Comorbidity Index, Media ± DS	2.21 ± 1.51	2.09 ± 1.36	2.12 ± 1.40
CHA_2DS_2-VASc, Media ± DS	5.47 ± 1.61	4.95 ± 1.57	5.09 ± 1.59
Numero di terapie concomitanti			
0 – n (%)	5 (13.2%)	5 (4.7%)	10 (6.9%)
1 – n (%)	3 (7.9%)	7 (6.5%)	10 (5.9%)
2 – n (%)	6 (15.8%)	8 (7.5%)	14 (6.7%)
3 – n (%)	6 (15.8%)	12 (11.2%)	18 (12.4%)
≥4 – n (%)	18 (47.4%)	75 (70.0%)	93 (64.1%)
Media ± DS	3.47 ± 2.27	4.31 ± 1.97*	4.09 ± 2.08
Tempo di Follow-up, Media ± DS (mesi)	29.43 ± 25.74	45.59 ± 19.54*	41.35 ± 22.41

Abbreviazioni: ASM, antiepilettici (anti-seizure medication); DS, Deviazione Standard; *p-value <0.05.

Figura 1
Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier per l'analisi della mortalità per tutte le cause in pazienti con epilessia post-ictus (PSE), stratificate per stato di esposizione ai farmaci antiepilettici (ASM) (p = 0,002).



L'associazione tra uso di ASM e mortalità per tutte le cause è stata stimata attraverso un modello di regressione di Cox conducendo sia un'analisi *intention-to-treat* (ITT) che un'analisi tempo-dipendente. In entrambe le analisi l'uso di ASM è stato associato ad una ridotta mortalità rispetto al non uso (**Tabella 2**). In particolare, nel modello ITT l'impiego di ASM è stato associato a una riduzione della mortalità pari al 44% (*Hazard Ratio* aggiustato [ARadj] 0,56; IC95% 0,33-0,95) rispetto al non uso. Analogamente nell'analisi tempo dipendente l'uso di ASM è stato associato ad una riduzione del rischio di mortalità pari al 61% (HRadj 0,39; IC95% 0,23-0,65) rispetto al non uso. Infine, sono state condotte diverse analisi di sensibilità che hanno mostrato risultati in linea con quelli dell'analisi principale.

Tabella 2
Associazione tra l'utilizzo di farmaci antiepilettici (ASM) e la mortalità per tutte le cause in pazienti con epilessia post-ictus (PSE)

	Analisi *Intention-to-Treat*		Analisi tempo-dipendente	
	Hazard Ratio non aggiustato (95%CI)	*Hazard Ratio* aggiustato (95%CI)	*Hazard Ratio* non aggiustato (95%CI)	*Hazard Ratio* aggiustato (95%CI)
Uso di ASM (ref. non utilizzatori)	0.46 (0.27-0.77)	0.56 (0.33-0.95)	0.37 (0.23-0.61)	0.39 (0.23-0.65)
Età	1.09 (1.06-1.12)	1.09 (1.06-1.13)	1.09 (1.06-1.12)	1.09 (1.06-1.13)
Sesso (ref. maschi)	0.81 (0.49-1.32)		0.79 (0.48-1.30)	
Ictus emorragico (ref. ischemico)	1.28 (0.71-2.33)		1.37 (0.74-2.53)	
CHA_2DS_2-VASc	1.51 (1.28-1.77)		1.55 (1.32-1.82)	
N. di patologie concomitanti	1.40 (1.13-1.73)	1.42 (1.14-1.77)	1.46 (1.17-1.81)	1.61 (1.3-1.99)
Charlson Comorbidity Index	1.16 (0.98-1.37)		1.2 (1.02-1.42)	
N. di ospedalizzazioni	0.97 (0.80-1.17)		0.95 (0.79-1.15)	
N. di Terapie concomitanti	1.09 (0.95-1.24)		1.11 (0.97-1.26)	
Tempo dall'esordio dell'epilessia (mesi)	1.00 (0.95-1.05)		1.01 (0.96-1.06)	
PDC (ref. 0-39)			---	
40-79	0.61 (0.32-1.15)		---	
≥80	0.50 (0.28-0.88)		---	

Abbreviazioni: 95%CI, Intervalli di confidenza al 95%; PDC, proporzione di giorni coperti dalla terapia (proportion of days covered).

Risposta alla domanda

I risultati del presente lavoro evidenziano un'associazione statisticamente significativa tra l'uso di antiepilettici nei soggetti con epilessia post-ictus e una riduzione della mortalità. Tale associazione è stata osservata sia nelle analisi principali che nelle diverse analisi di sensibilità. Queste evidenze suggeriscono un beneficio associato all'uso di ASM in una popolazione particolarmente vulnerabile e fragile quale quella dei soggetti con PSE. In tale contesto è possibile ipotizzare che il controllo delle crisi epilettiche possa contribuire a ridurre il rischio di complicanze acute potenzialmente fatali e possa favorire una migliore aderenza ai percorsi riabilitativi e assistenziali post-ictus.

In conclusione, le evidenze ottenute mostrano un'associazione tra l'uso di ASM e una minore mortalità per tutte le cause nei soggetti con PSE. Tuttavia, considerata la natura osservazionale dello studio, tali risultati non consentono da soli di definire specifiche indicazioni terapeutiche. La decisione di iniziare e proseguire il trattamento con ASM, così come la scelta del tipo di antiepilettico da usare, dovrebbe pertanto basarsi sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio per il singolo paziente, tenendo conto del profilo clinico del paziente, del controllo delle crisi, del rischio di eventi avversi e delle possibili interazioni farmacologiche.

Riferimenti bibliografici

[1] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993;34(3):453–468.

[2] Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. Lancet. 2020;395(10225):735–748.

[3] Tanaka T, Ihara M, Fukuma K, Mishra NK, Koepp MJ, Guekht A, et al. Pathophysiology, diagnosis, prognosis, and prevention of poststroke epilepsy: clinical and research implications. Neurology. 2024;102(11):e209450.

[4] Zelano J. Prognosis of poststroke epilepsy. Epilepsy Behav. 2020;104(Pt B):106273.

[5] Zelano J, Redfors P, Åsberg S, Kumlien E. Association between poststroke epilepsy and death: a nationwide cohort study. Eur Stroke J. 2016;1(4):272–278.

[6] Xu MY. Poststroke seizure: optimising its management. Stroke Vasc Neurol. 2019;4(1):48–56.

[7] Hsu CY, Cheng CY, Lee JD, Lee M, Ovbiagele B. Effects of long-term anti-seizure medication monotherapy on all-cause death in patients with post-stroke epilepsy: a nationwide population-based study in Taiwan. BMC Neurol. 2021;21(1):226.

[8] Larsson D, Baftiu A, Johannessen Landmark C, von Euler M, Kumlien E, Åsberg S, et al. Association between antiseizure drug monotherapy and mortality for patients with poststroke epilepsy. JAMA Neurol. 2022;79(2):169–175.

[9] Antonazzo IC, Fornari C, Buongarzone G, Ferrara P, Crotti G, Zucchi A, et al. Anti-seizure medications in patients with post-stroke epilepsy: A survival analysis study. Epilepsia. 2026;67(2):686–695. doi: 10.1111/epi.18706.

Prioritizzazione degli outcome per la generazione di *real-world evidence* nelle malattie infiammatorie immuno-mediate: una survey condotta tra clinici e pazienti italiani

Andrea Spini[1], Melissa Ballestrin[1], Luca L'Abbate[1], Chiara Bellitto[1], Salvatore Leone[2], Enrica Previtali[2], Valeria Corazza[3], Silvia Tonolo[4], Maurizio Rossini[5,6], Paolo Gisondi[7], Claudio Guarneri[8], Massimo Claudio Fantini[9], Andrea Doria[5,10], Edoardo Vincenzo Savarino[10], Angela Variola[11], Cristiano Pagnini[12], Linda Ceccarelli[13], Lorenzo Di Spazio[14], Gianluca Trifirò[1]

[1] *Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, Verona, Italy*
[2] *AMICI ETS, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino, Milano, Italy*
[3] *APIAFCO, Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza ETS, Bologna, Italy*
[4] *Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR), Roma, Italy*
[5] *Società Italiana di Reumatologia (SIR), Italy*
[6] *Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italy*
[7] *Sezione di Dermatologia e Venereologia, Dipartimento di Medicina, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italy*
[8] *Dipartimento di Scienze Biomediche e Odontoiatriche e delle Immagini Morfo-Funzionali, Università di Messina, Messina, Italy*
[9] *Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, Cagliari, Italy*
[10] *Azienda Ospedale-Università di Padova, Università di Padova, Padova, Italy*
[11] *IBD Unit, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Italy*
[12] *Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma, Italy*
[13] *UO Gastroenterologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy*
[14] *UO Farmacia Ospedaliera Nord, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata del Trentino (ASUIT), Italy*

Domanda

Quali sono, per medici e pazienti italiani, gli outcome da prioritizzare relativamente ai farmaci immunosoppressori nelle malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, quando si generano evidenze dai dati della pratica clinica (real-world data)?

Contesto della domanda

Le malattie infiammatorie croniche immuno-mediate (IMID) comprendono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da disregolazione del sistema immunitario e infiammazione persistente, tra cui l'artrite reumatoide, la spondilartrite, le malattie infiammatorie croniche intestinali (come la malattia di

Crohn e la colite ulcerosa) e diverse patologie dermatologiche, come la psoriasi. Il trattamento farmacologico delle IMID si è storicamente basato su corticosteroidi e immunosoppressori convenzionali. Negli ultimi vent'anni però il panorama terapeutico si è ampliato considerevolmente con l'introduzione dei farmaci biologici (ad esempio gli inibitori del TNF-alfa e le anti-interleuchine) e, più recentemente, degli inibitori delle Janus chinasi (JAK) [1]. Parallelamente, la crescente disponibilità di farmaci biosimilari ha ulteriormente ampliato le opzioni terapeutiche, con importanti implicazioni per la pratica clinica e per la sostenibilità dei sistemi sanitari [2]. Le evidenze a supporto dell'uso degli immunosoppressori derivano principalmente dagli studi clinici randomizzati, che restano il punto di riferimento per stabilire l'efficacia e la sicurezza a breve termine di un farmaco. Le evidenze dal mondo reale (real-world evidence, RWE) possono però integrare quelle degli studi clinici, permettendo di rispondere a quesiti difficili da indagare nella fase pre-autorizzativa, come la sicurezza a lungo termine, la persistenza al trattamento e gli esiti in sottogruppi di pazienti spesso sotto-rappresentati negli studi randomizzati. Le agenzie regolatorie hanno inoltre progressivamente sottolineato l'importanza di includere il punto di vista dei pazienti nell'identificazione degli esiti clinicamente rilevanti [3,4]. Tuttavia, permane incertezza su quali esiti debbano essere prioritizzati quando si generano evidenze dal mondo reale sui farmaci immunosoppressori nelle IMID. Obiettivo di questa survey è stato identificare, dal punto di vista sia dei clinici sia dei pazienti, i quesiti di ricerca sul profilo beneficio-rischio da prioritizzare nella generazione di evidenze dal mondo reale su pazienti con IMID trattati con farmaci immunosoppressori. Questa survey può rappresentare inoltre il punto di partenza del progetto VULCANO, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, dedicato alla sorveglianza post-marketing dei farmaci immunosoppressori nelle IMID [5].

Come siamo arrivati alla risposta

È stata condotta una survey online rivolta a due categorie di soggetti interessati: i clinici principalmente coinvolti nella gestione delle IMID (dermatologi, reumatologi e gastroenterologi) e i pazienti affetti da IMID. Il questionario è stato sviluppato attraverso un processo iterativo e multidisciplinare che ha coinvolto clinici di diverse aree terapeutiche, ricercatori esperti nella generazione di RWE e rappresentanti delle associazioni di pazienti. La versione per i pazienti è stata semplificata utilizzando un linguaggio non tecnico ed entrambe le versioni del questionario sono state testate su un piccolo campione di clinici e pazienti prima della diffusione definitiva. Il questionario prevedeva domande a risposta multipla, scale numeriche per assegnare priorità priorità e domande aperte, ed esplorava cinque domini: 1) priorità tra i tipi di quesito di ricerca (efficacia comparativa, sicurezza comparativa, utilizzo dei farmaci, qualità della vita, farmaco-economia); 2) priorità tra gli esiti

di sicurezza (sicurezza a lungo termine, rischio di tumore, rischio di infezioni, rischio cardiovascolare, sicurezza comparativa tra farmaco biologico originator e biosimilare); 3) priorità tra gli esiti di efficacia (esiti a lungo termine, persistenza al trattamento, fattori predittivi di risposta al trattamento, riduzione del numero di visite mediche, efficacia comparativa originator/biosimilare, riduzione dei sintomi, prevenzione delle complicanze di malattia); 4) priorità tra le classi di farmaci di interesse (inibitori delle JAK, farmaci biologici, biosimilari, immunosoppressori convenzionali, corticosteroidi, FANS); 5) priorità tra le popolazioni (donne in gravidanza o allattamento, pazienti pediatrici, pazienti anziani, pazienti con malattie rare, pazienti sottoposti a trapianto, analisi per genere). Per il primo dominio è stato richiesto un forced ranking, in cui ogni voce riceveva un punteggio univoco da 1 (meno importante) a 5 (più importante). Per tutti gli altri domini è stata utilizzata una scala di priorità da 1 (priorità minima) a 5 (priorità massima), assegnabile in modo indipendente a ciascuna voce.

Tra i clinici, la survey era rivolta a dermatologi, i reumatologi e i gastroenterologi abitualmente coinvolti nella gestione delle IMID mentre tra i pazienti le persone con diagnosi di almeno una IMID in una delle tre aree terapeutiche considerate, inclusi i pazienti con più di una IMID. Il link al sondaggio è stato diffuso, quando possibile, tramite newsletter, social media e siti istituzionali di tre associazioni nazionali di pazienti (AMICI, Associazione Nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino; APIAFCO, Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza; ANMAR, Associazione Nazionale Malati Reumatici) e di quattro società scientifiche nazionali di clinici (SIR, Società Italiana di Reumatologia; AIGO, Associazione Italiana Gastroenterologi ed Endoscopisti Digestivi Ospedalieri; IG-IBD, Gruppo Italiano per lo studio delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali; SIDeMaST, Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmissibili). La partecipazione è stata volontaria, gratuita e anonima. Le risposte sono state raccolte dal 1° gennaio al 31 dicembre 2025 tramite la piattaforma Google Forms e l'associazione AMICI ha inoltre replicato il sondaggio sulla propria piattaforma. Le risposte raccolte dalle due piattaforme sono state esportate in forma completamente anonima e unite in un unico database per l'analisi. Complessivamente sono stati inclusi 87 medici (52 reumatologi, 27 gastroenterologi e 8 dermatologi) e 1.800 pazienti (1.313 con IMID gastroenterologica, 133 con IMID reumatologica, 53 con IMID dermatologica e 287 con più di una IMID). La maggior parte dei clinici (63,2%) aveva almeno 15 anni di esperienza professionale, mentre la maggior parte dei pazienti (44,3%) aveva un'età compresa tra 46 e 64 anni. Solo il 27,8% dei pazienti (n = 500) ha dichiarato di conoscere la differenza tra un farmaco biologico originator e il relativo biosimilare (**Tabella 1**).

Tabella 1
Caratteristiche dei medici e dei pazienti che hanno partecipato al sondaggio

Clinici n = 87	
Area n (%)	
Dermatologi	8 (9.2)
Reumatologi	52 (59.8)
Gastroenterologi	27 (31.0)
Anni di esperienza, N (%)	
≤5	16 (18.4)
6-14	15 (17.2)
15-24	21 (24.1)
≥25	34 (39.1)
Missing	1 (1.1)
Pazienti n=1800	
Patologia, n (%)	
IMIDs dermatologiche	53 (2.9)
IMIDs reumatologiche	133 (7.5)
IMIDs gastroenterologiche	1313 (72.9)
IMIDs multiple	287 (15.9)
Altre IMIDs	13 (0.7)
Non riportato	1 (0.1)
Età (anni), N (%)	
≤30	240 (13.3)
31-45	498 (27.7)
46-64	797 (44.3)
≥65	259 (14.4)
Non riportato	6 (0.3)
A conoscenza della differenza tra farmaco originator biologico e biosimilare, N (%)	500 (27.8)

Le analisi, di tipo descrittivo, sono state stratificate per categoria di stakeholder (clinici e pazienti). Le risposte dei clinici sono state ulteriormente stratificate per specialità (dermatologia, gastroenterologia, reumatologia) e quelle dei pazienti per area di patologia. Non è stata effettuata alcuna imputazione dei dati mancanti. I punteggi di priorità sono stati riassunti come media e deviazione standard (DS).

Complessivamente, tra i dermatologi, reumatologici e gastroenterologi l'efficacia comparativa è risultata la priorità più alta in tutte le specialità considerate (punteggi medi tra 4,2 e 4,6), seguita dalla sicurezza comparativa (punteggi medi tra 4,0 e 4,4). Le valutazioni di tipo farmaco-economico hanno invece ricevuto i punteggi più bassi (1,5-2,0) tra i clinici. Tra i pazienti la prioritizzazione è apparsa generalmente meno differenziata tra i vari domini (punteggi medi 2,5-3,5).

Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza, sia i clinici sia i pazienti hanno indicato gli effetti avversi a lungo termine (punteggi medi rispettivamente 4,2 e 4,5) e il rischio

di tumore (3,8 e 4,5) gli outcome più rilevanti da approfondire con dati del mondo reale. È invece emersa una differenza marcata nella valutazione comparativa della sicurezza tra farmaco biologico originator e biosimilare: i pazienti hanno attribuito a questo aspetto una priorità elevata (punteggio medio 4,2), a fronte di una priorità nettamente inferiore assegnata dai medici (2,4). Questo risultato appare coerente con il basso livello di conoscenza dichiarato dai pazienti sulla differenza tra originator e biosimilare (27,8%). Un'indagine condotta nel 2018 tra pazienti italiani con malattie infiammatorie croniche intestinali aveva già rilevato che circa tre quarti dei rispondenti (73,9%) non sapeva se i farmaci biologici originator e i biosimilari corrispondenti potessero essere considerati equivalenti in termini di efficacia e sicurezza, suggerendo che il livello di conoscenza dei pazienti su questo tema sia rimasto sostanzialmente invariato nell'ultimo decennio [6]. In accordo a questi risultati, alcuni studi condotti in Italia hanno riportato che circa un paziente su dieci, tra quelli passati da un farmaco biologico originator al biosimilare corrispondente, è successivamente ritornato al farmaco originator [7,8]. Sebbene i biosimilari approvati dall'EMA siano considerati intercambiabili con il prodotto di riferimento [9], le preoccupazioni dei pazienti persistono: questi risultati sottolineano la necessità di rafforzare le strategie di educazione e comunicazione rivolte ai pazienti, per aumentare la fiducia nelle terapie biosimilari [10].

Per quanto riguarda l'efficacia, sia i medici sia i pazienti hanno attribuito priorità elevata alla valutazione degli esiti a lungo termine; i pazienti hanno inoltre valorizzato in particolare la riduzione dei sintomi e la prevenzione delle complicanze di malattia.

Riguardo alle classi di farmaci, i medici hanno indicato gli inibitori delle JAK come prioritari (punteggio medio 4,5), probabilmente per la loro più recente introduzione in pratica clinica rispetto ai farmaci biologici. I pazienti hanno invece attribuito la priorità più alta ai farmaci biologici nel loro complesso (4,3) anche perché questi rappresentano ormai il cardine del trattamento a lungo termine delle IMID nella pratica clinica corrente, con un utilizzo diffuso tra i pazienti.

Infine, riguardo alle popolazioni speciali, sia i medici sia i pazienti hanno attribuito priorità elevata alle donne in gravidanza o allattamento, ai pazienti pediatrici e ai pazienti anziani. Questo risultato è coerente con il progressivo aumento, osservato negli ultimi anni nel contesto italiano, dell'uso di farmaci biologici sia nella popolazione pediatrica [11] sia in quella anziana con IMID [12] a conferma della necessità di generare più evidenze dal mondo reale proprio in questi sottogruppi. Attraverso le domande aperte sono stati inoltre segnalati altri gruppi di interesse: i medici hanno indicato i pazienti transgender e i pazienti con pregressa neoplasia, mentre i pazienti

hanno sottolineato l'importanza di generare evidenze dal mondo reale per le persone con più di una IMID.

Network di dati amministrativi distribuiti su larga scala, dalle collaborazioni europee come EHDEN [13], alle reti nazionali come VALORE in Italia [14], ai consorzi metodologici come OHDSI [15], fino a iniziative istituzionali come il Sentinel System statunitense [16] e DARWIN EU® in Europa [17], rappresentano risorse sempre più importanti per generare evidenze solide sulla sicurezza a lungo termine dei farmaci nel mondo reale, e potranno contribuire a colmare molte delle lacune di conoscenza segnalate da medici e pazienti in questo sondaggio. Nel complesso, i risultati indicano che integrare il punto di vista dei pazienti insieme a quello dei clinici può aiutare a orientare i futuri studi sul mondo reale verso quesiti clinicamente rilevanti e centrati sui bisogni delle persone con IMID.

I risultati dettagliati, comprensivi delle analisi statistiche stratificate per area terapeutica e della relativa documentazione grafica, saranno descritti nell'articolo scientifico attualmente in corso di pubblicazione.

Punti di forza e limiti dello studio

Questo studio presenta alcuni punti di forza. In primo luogo, ha raccolto il punto di vista sia dei clinici sia dei pazienti, consentendo un confronto diretto tra le due prospettive. In secondo luogo, il sondaggio è stato diffuso a livello nazionale attraverso le principali società scientifiche e associazioni di pazienti, garantendo un'ampia copertura geografica. L'inclusione di più specialità cliniche rafforza inoltre la rilevanza dei risultati per le diverse IMID considerate. Infine, le domande aperte hanno permesso ai partecipanti di segnalare priorità aggiuntive non previste dalle categorie predefinite.

Lo studio presenta anche alcuni limiti. La partecipazione è stata volontaria e i responders potrebbero non essere pienamente rappresentativi di tutti i medici e i pazienti con IMID; in particolare, solo 8 dermatologi hanno risposto al sondaggio e, tra i pazienti, la maggioranza era affetta da IMID gastroenterologica. Sono state inoltre considerate solo tre specialità (dermatologia, reumatologia e gastroenterologia), anche se altri professionisti sanitari, come i neurologi, possono essere coinvolti nella gestione delle IMID.

Risposta alla domanda

Questo sondaggio, condotto su 87 medici e 1.800 pazienti con IMID, ha evidenziato sia priorità condivise sia priorità divergenti tra clinici e pazienti nella generazione di evidenze dal mondo reale sui farmaci immunosoppressori. Entrambi

i gruppi hanno indicato come prioritarie la valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine, così come la necessità di più evidenze in popolazioni sotto-rappresentate negli studi clinici randomizzati, come le donne in gravidanza o allattamento, i pazienti pediatrici e i pazienti anziani. Sono invece emerse differenze rilevanti nella scelta delle classi di farmaci da approfondire in via prioritaria (gli inibitori delle JAK per i clinici, i farmaci biologici nel loro complesso per i pazienti) e nella rilevanza attribuita al confronto di sicurezza tra farmaco biologico originator e biosimilare, considerato molto più prioritario dai pazienti che dai medici.

Riferimenti bibliografici

[1] McInnes IB, Gravallese EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. Nat Rev Immunol. 2021;21:680-6. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1

[2] Spini A, Bellitto C, Trifirò G. Why is pharmacovigilance essential for biosimilars? Expert Opin Drug Saf. 2025;1-4. doi: 10.1080/14740338.2025.2588599

[3] Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients. 2022.

[4] Engagement framework: European Medicines Agency and patients, consumers and their organisations. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/engagement-framework-european-medicines-agency-and-patients-consumers-and-their-organisations_en.pdf [consultato il 26 febbraio 2026]

[5] Spini A, Bellitto C, Trifirò G. Il progetto VULCANO: un network nazionale per valutare l'uso, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci immunosoppressori nelle malattie infiammatorie immunomediate croniche attraverso il linkage di dati amministrativi con i dati provenienti dai registri. Disponibile all'indirizzo: https://epiprev.it/rubriche/il-progetto-vulcano-un-network-nazionale-per-valutare-luso-lefficacia-e-la-sicurezza-dei-farmaci-immunosoppressori-nelle-malattie-infiammatorie-immunomediate-croniche-attraverso-il-linkage-di-dati-amministrativi-con-i-dati-provenienti-dai-registri [consultato il 16 aprile 2026]

[6] Macaluso FS, Leone S, Previtali E, et al. Biosimilars: the viewpoint of Italian patients with inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2020;52:1304-9. doi: 10.1016/j.dld.2020.07.028

[7] Spini A, Pellegrini G, Ingrasciotta Y, et al. Switching patterns of biological drugs in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: insight from the VALORE database network. Expert Opin Biol Ther. 2024;24:399-409. doi: 10.1080/14712598.2024.2357381

[8] Pellegrini G, Spini A, Bellitto C, et al. Single and multiple switches, swap and retransitioning among 28,073 biological drug users with inflammatory bowel diseases: results from the Italian VALORE network. Therap Adv Gastroenterol. 2025;18:17562848251378080. doi: 10.1177/17562848251378080

[9] EMA. Biosimilar medicines can be interchanged. European Medicines Agency, 2022. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged [consultato il 4 novembre 2022]

[10] Greene L, Singh RM, Carden MJ, Pardo CO, Lichtenstein GR. Strategies for overcoming barriers to adopting biosimilars and achieving goals of the Biologics Price Competition and Innovation Act: a survey of managed care and specialty pharmacy professionals. J Manag Care Spec Pharm. 2019;25:904-12. doi: 10.18553/jmcp.2019.18412

[11] Bellitto C, Ingrasciotta Y, Soardo F, et al. Trend in the use of biological drugs in pediatric patients with immune-mediated inflammatory diseases: insight from the large-scale Italian VALORE project. Pharmacol Res. 2025;218:107843. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107843

[12] Soardo F, Spini A, Pellegrini G, et al. Frequency of biological drug use in older patients with immune-mediated inflammatory diseases: results from the large-scale Italian VALORE distributed database network. BioDrugs. 2025;39:499-512. doi: 10.1007/s40259-025-00716-2

[13] Gauffin O, Brand JS, Vidlin SH, et al. Supporting pharmacovigilance signal validation and prioritization with analyses of routinely collected health data: lessons learned from an EHDEN network study. Drug Saf. 2023;46:1335-52. doi: 10.1007/s40264-023-01353-w

[14] Trifirò G, Isgrò V, Ingrasciotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS, Belleudi V, Poggi F, Fontana A, Moretti U, Lora R, Sabaini A, Senesi I, Sorrentino C, Puzo MR, Padula A, Fusco M, Giordana R, Solfrini V, Puccini A, Rossi P, Del Zotto S, Leoni O, Zanforlini M, Ancona D, Bavaro V, Garau D, Ledda S, Scondotto S, Allotta A, Tuccori M, Gini R, Bucaneve G, Franchini D, Cavazzana A, Biasi V, Spila Alegiani S, Massari M; VALORE Project Collaborators. Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project. BioDrugs. 2021 Nov;35(6):749-764. doi: 10.1007/s40259-021-00498-3. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637126; PMCID: PMC8507511.Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. Stud Health Technol Inform. 2015;216:574-8.

[15] Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. Stud Health Technol Inform. 2015;216:574-8.

[16] FDA's Sentinel Initiative. FDA, 2024. Disponibile all'indirizzo: https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative [consultato il 19 giugno 2026]

[17] DARWIN EU. Disponibile all'indirizzo: https://www.darwin-eu.org/ [consultato il 19 giugno 2026]

SEZIONE 7

METODOLOGIE E STRUMENTI:

- GENERAZIONE DEI DATI SINTETICI IN FARMACOEPIDEMIOLOGIA: NUOVE OPPORTUNITÀ PER L'USO SECONDARIO DEI DATI *REAL-WORLD*

I dati sintetici possono rappresentare una nuova opportunità per favorire l'uso e la condivisione dei dati *real-world* nella ricerca farmacoepidemiologica, garantendo una riproduzione accurata dei dati reali e, al contempo, un'adeguata tutela della privacy?

Generazione di dati sintetici in farmacoepidemiologia: nuove opportunità per l'uso secondario dei dati *real-world*

Maria Cutillo, Flavia Mayer, Stefania Spila Alegiani, Marco Massari, Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Giorgia Stendardo, Centro Nazionale per le Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Domanda

I dati sintetici possono rappresentare una nuova opportunità per favorire l'uso e la condivisione dei dati real-world *nella ricerca farmacoepidemiologica, garantendo una riproduzione accurata dei dati reali e, al contempo, un'adeguata tutela della privacy?*

Contesto della domanda

La ricerca farmaco-epidemiologica utilizza sempre più frequentemente dati *real-world* (RW), ovvero dati generati e raccolti nell'ambito della pratica clinico-assistenziale e dei processi sanitari. Tra le principali fonti rientrano i registri clinici di patologia e di monitoraggio dei farmaci, le banche dati amministrative quali le Schede di Dimissione Ospedaliera, la Farmaceutica territoriale, l'Anagrafe degli assistiti e i dati del Pronto Soccorso; infine, le cartelle cliniche elettroniche. L'analisi di questi dati consente di studiare l'uso e gli effetti dei farmaci, in termini di benefici e rischi, nelle popolazioni e nelle condizioni della pratica clinica reale e rappresenta una risorsa importante per produrre evidenze a supporto delle decisioni regolatorie e delle politiche del farmaco [1-3].

La crescente disponibilità e rilevanza dei dati RW ha favorito, negli ultimi due decenni, lo sviluppo di numerose reti nazionali e internazionali che ne facilitano la raccolta, l'integrazione e l'utilizzo per la ricerca, la tutela della salute pubblica e la governance del farmaco. Tra queste rientrano importanti iniziative internazionali, come *Sentinel* negli Stati Uniti [4], CNODES in Canada [5], DARWIN EU [6] e ConcePTION [7] in Europa, mentre a livello nazionale possono essere citate BIFAP in Spagna [8], e TheShinISS in Italia [9-13].

La possibilità di utilizzare e condividere questi dati è tuttavia condizionata dalla necessità di proteggere la riservatezza delle persone cui i dati si riferiscono. Il problema è particolarmente rilevante quando i dati individuali vengono utilizzati per finalità diverse da quelle per cui sono stati inizialmente raccolti (c.d. uso secondario). La condivisione

dei dati può essere infatti limitata da vincoli legali ed etici, anche quando i dati sono stati sottoposti a procedure di anonimizzazione o pseudonimizzazione. Tali vincoli possono limitare l'accesso ai dati e ostacolare la conduzione di nuovi studi, la validazione indipendente dei risultati, lo sviluppo e il test di metodi analitici e la collaborazione tra ricercatori e istituzioni [14-16].

Il quadro normativo relativo all'utilizzo secondario dei dati sanitari è inoltre in continua evoluzione, anche in relazione allo sviluppo e alla diffusione dell'intelligenza artificiale. Il recente quadro legislativo nazionale in materia di intelligenza artificiale, in coerenza con l'*Artificial Intelligence Act* europeo [17-18], introduce specifiche disposizioni relative al trattamento dei dati sanitari per finalità di ricerca e sperimentazione scientifica. In questo contesto, assume particolare interesse la ricerca di modalità che consentano di valorizzare il patrimonio informativo dei dati RW riducendo, al contempo, la necessità di condividere dati individuali riferibili a persone reali.

Una possibile soluzione è rappresentata dalla generazione di dati sintetici [19]: dati generati artificialmente mediante metodi statistici o di intelligenza artificiale, con l'obiettivo di riprodurre la struttura, le proprietà statistiche e le relazioni osservate nei dati originali senza contenere informazioni riferibili direttamente a persone reali.

La qualità di un dataset sintetico, quindi, non può essere valutata sulla sola base della sua capacità di riprodurre adeguatamente le principali caratteristiche dei dati originali. Un dataset sintetico deve anche permettere di ottenere risultati analitici comparabili a quelli che si otterrebbero sui dati reali e, contemporaneamente, presentare un rischio molto basso di identificare un individuo o dedurre informazioni sensibili. I dati sintetici devono, cioè, bilanciare utilità statistica e protezione della privacy.

In questo contesto, un confronto sistematico tra diversi metodi di generazione di dati sintetici può fornire indicazioni utili a ricercatori, istituzioni sanitarie e autorità regolatorie interessati al loro utilizzo e alla loro condivisione in ambito farmaco-epidemiologico. La letteratura ha finora dedicato particolare attenzione alla valutazione dell'utilità statistica dei dati sintetici, mentre la valutazione del rischio di re-identificazione (*disclosure risk*) è stata meno frequentemente integrata nei confronti tra differenti metodi.

I metodi di generazione di dati sintetici tabulari, come quelli comunemente utilizzati negli studi epidemiologici e nei trial clinici, sono numerosi e in continua evoluzione. In generale, possono essere distinti in approcci basati su modelli statistici tradizionali e approcci che utilizzano tecniche di *machine learning* [20].

Alla luce di queste considerazioni, nel nostro studio, pubblicato su Epidemiologia & Prevenzione [21] sono stati confrontati due dei più utilizzati metodi di generazione di dati sintetici, rappresentativi delle due categorie sopra descritte: synthpop [22], basato su modelli statistici tradizionali, e *Conditional Tabular-Generative Adversarial Networks* (CT-GAN) [23], basato su tecniche di *deep learning*.

Il confronto ha preso in esame tre dimensioni principali: (i) la capacità dei dati sintetici di riprodurre le distribuzioni delle variabili reali e le relazioni tra esse; (ii) la

capacità di ottenere risultati analitici comparabili a quelli osservati sui dati reali; e (iii) la capacità di ridurre il rischio di re-identificazione o di divulgazione di informazioni sensibili.

Come siamo arrivati alla risposta

Dal dataset originale ai dataset sintetici

Il dataset di partenza è quello utilizzato nello studio osservazionale *Survival of Hospitalized COVID-19 Patients in Northern Italy: A Population-Based Cohort Study by the ITA-COVID-19 Network*, che aveva l'obiettivo di analizzare la sopravvivenza di pazienti adulti ospedalizzati per COVID-19, valutando differenze in base all'età, al sesso, alla regione/provincia di provenienza (centro) e al livello di comorbidità (*Charlson Index*). La coorte comprendeva 42.926 pazienti di età ≥18 anni, ricoverati in Lombardia, Veneto e provincia di Reggio Emilia tra il 21 febbraio e il 21 aprile 2020, durante la prima fase della pandemia [24].

Si trattava di un ampio dataset anonimizzato di dati RW generato, a livello locale, attraverso procedure di trasformazione in *Common Data Model* (CDM) e record linkage di banche dati amministrative e registro COVID-19 nell'ambito del sistema di analisi distribuite TheShinISS, sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità [9]. Per ciascun individuo erano disponibili 40 variabili relative a caratteristiche demografiche e cliniche al momento del ricovero, numero di ospedalizzazioni e di prescrizioni di farmaci nei 12 mesi precedenti l'ospedalizzazione per COVID-19, uso di differenti classi di farmaci, *Charlson Index*, durata del follow-up e tempo al decesso per qualunque causa durante il follow-up.

A partire dal dataset originale sono stati generati due dataset sintetici, della stessa dimensione di quello originale, utilizzando rispettivamente synthpop e CT-GAN. I due approcci si basano su principi diversi per imparare a riprodurre le caratteristiche dei dati reali:

- synthpop, implementato in R, utilizza modelli statistici per generare, in modo sequenziale, una variabile alla volta. La prima variabile viene generata campionando in modo casuale valori dalla variabile reale; le variabili successive vengono generate condizionatamente alle variabili già sintetizzate, utilizzando modelli predittivi parametrici o non parametrici. In questo studio è stato utilizzato un metodo basato sugli alberi decisionali (CART).
- CT-GAN è un metodo di *deep learning* basato sull'addestramento di due reti neurali avversarie: un generatore, che genera i dati sintetici, e un discriminatore, che cerca di distinguere i dati sintetici da quelli reali. Il generatore viene progressivamente migliorato sulla base degli errori individuati dal discriminatore, fino a produrre dati sempre più difficili da distinguere da quelli reali. In questo studio il modello è stato addestrato per 300 cicli completi sui dati (epoche),

utilizzando gruppi di 500 osservazioni alla volta (batch size). Può essere implementato in R e Python, in questo studio è stato usato Python.

Nel contesto specifico dello studio, synthpop ha mostrato un minore tempo computazionale di generazione del dataset sintetico: circa 1 minuto contro 19 minuti necessari per CT-GAN.

I due dataset sintetici ottenuti sono stati poi confrontati con il dataset originale sotto tre aspetti:

1. utilità generale: quanto i dati sintetici riescono a riprodurre le distribuzioni delle variabili reali;
2. utilità specifica: quanto i dati sintetici permettono di ottenere risultati analitici simili a quelli ottenuti a partire dai dati originali;
3. privacy: quanto i dati sintetici permettono di ridurre il rischio di identificare individui o di dedurre informazioni sensibili.

Utilità generale: similarità delle distribuzioni delle variabili tra dati reali e sintetici

La prima valutazione ha riguardato quanto i dati sintetici riuscissero a riprodurre le principali caratteristiche del dataset originale.

Per ogni variabile è stata quindi confrontata la distribuzione osservata nei dati reali con quella ottenuta nei due dataset sintetici, sia in termini di statistiche descrittive (**Tabella 1**) e rappresentazioni grafiche attraverso la valutazione della sovrapposizione degli istogrammi e dei diagrammi a barre (**Figura 1**), sia quantitativamente utilizzando la *Standardized Mean Difference* (SMD) e il *Propensity Score Mean Squared Error* standardizzato (S_pMSE) bivariato costruito considerando tutte le possibili coppie di variabili [25]. Per la SMD, valori prossimi a zero indicano una maggiore similarità tra i due dataset, valori compresi tra -0,1 e +0,1 sono stati considerati indicativi di una buona sovrapposizione. Per il S_pMSE, valori più bassi indicano una maggiore similarità tra dati reali e sintetici; valori fino a 3 indicano una buona sovrapposizione e valori fino a 10 sono generalmente considerati accettabili.

La Figura 2 mostra il confronto, in termini di SMD, tra i dati originali e quelli generati con i due metodi per le singole variabili. Nel dataset generato con synthpop, le variabili considerate hanno mantenuto una distribuzione sufficientemente vicina a quella osservata nei dati reali: infatti, tutte le differenze sono rimaste entro la soglia considerata accettabile ($|SMD| \leq 0{,}1$), indicando una buona riproduzione delle caratteristiche dei dati reali. Nel dataset generato con CT-GAN, invece, diverse variabili si sono discostate in maniera importante dai valori originali. Le differenze più evidenti riguardavano, tra le variabili continue, il numero di prescrizioni nei 12 mesi precedenti il ricovero (SMD=−0,324) e nei tre mesi precedenti (SMD=−0,577), mentre tra le variabili binarie si osservavano differenze per il sesso (SMD=0,376), l'utilizzo di farmaci antidepressivi (SMD=0,453) e la presenza di cardiopatia ischemica (SMD=0,339). Nel complesso,

la Figura 2 mostra quindi una maggiore similarità tra i dati reali e quelli generati con synthpop rispetto a CT-GAN per quanto riguarda il confronto tra singole variabili.

Il S_pMSE bivariato mostra, per synthpop, valori della mediana e del range interquartile (IQR) ampiamente inferiori a 10 (5,539; IQR 2,520–9,721), indicando una buona similarità con i dati reali; al contrario, i valori sono enormemente più alti per CT-GAN (757,936; IQR 325,111–1224,009), indicando una maggiore differenza con i dati reali.

Tabella 1
Confronto delle statistiche descrittive tra dataset reale e dataset sintetici generati con metodo synthpop e CT-GAN

	Dataset originale	synthpop	synthpop	CT-GAN	CT-GAN
		Dataset sintetico	SMD	Dataset sintetico	SMD
N. record	42.926	42.926		42.926	
Età, anni, mediana [IQR]	69,0 [57,0-79,0]	69,0 [57,0-79,0]	0,006	75,0 [58,0-86,0]	-0,261
Classe d'età, anni (%)					
18-49	5.561 (13,0)	5.500 (12,8)	0,004	3.955 (9,2)	0,119
50-59	7.172 (16,7)	7.292 (17,0)	-0,007	6.911 (16,1)	0,016
60-69	8.754 (20,4)	8.791 (20,5)	-0,002	9.439 (22,0)	-0,039
70-79	10.953 (25,5)	11.021 (25,7)	-0,004	9.159 (21,3)	0,099
80-89	8.880 (20,7)	8.774 (20,4)	0,006	8.491 (19,8)	0,023
90+	1.606 (3,7)	1.548 (3,6)	0,007	4.971 (11,6)	-0,298
Sesso, M (%)	26.873 (62,6)	26.886 (62,6)	-0,001	18.951 (44,1)	0,376
N. ospedalizzazioni (%)					
0	31.458 (73,3)	31.431 (73,2)	0,001	29.017 (67,6)	0,125
1	6.452 (15,0)	6.422 (15,0)	0,002	6.410 (14,9)	0,003
2	2.600 (6,1)	2.598 (6,1)	<0,001	1.628 (3,8)	0,105
3+	2.416 (5,6)	2.475 (5,8)	-0,006	5.871 (13,7)	-0,275
Charlson index (%)					
0	29.775 (69,4)	29.898 (69,7)	-0,006	30.401 (70,8)	-0,032
1-2	10.575 (24,6)	10.693 (24,9)	-0,006	6.968 (16,2)	0,210
3+	2.576 (6,0)	2.335 (5,4)	0,024	5.557 (12,9)	-0,239
Tempo di follow-up, mediana [IQR]	24,00 [10,00-35,00]	24,00 [10,00-35,00]	-0.008	22,00 [10,00-35,00]	-0,024
Decesso (%)	11.205 (26,1)	11.121 (25,9)	-0,004	8.598 (20,0)	-0,145
Centro (%)					
Lombardia	38.715 (90,2)	38.776 (90,3)	-0,005	40.234 (93,7)	-0,130
Reggio Emilia	982 (2,3)	1.006 (2,3)	-0,004	741 (1,7)	0,040
Veneto	3.229 (7,5)	3.144 (7,3)	0,008	1.951 (4,5)	0,125
Terapia intensiva (%)	4.392 (10,2)	4.340 (10,1)	-0,004	5.572 (13,0)	0,086
N. prescrizioni, mediana [IQR]					
12 mesi precedenti	15,00 [3,00-36,00]	16,00 [3,00-36,00]	-0,004	27,00 [4,00-54,00]	-0,325
3 mesi precedenti	3,00 [0,00-9,00]	4,00 [0,00-9,00]	-0,004	8,00 [1,00-16,00]	-0,577

Tabella 1 (*segue*)
Confronto delle statistiche descrittive tra dataset reale e dataset sintetici generati con metodo synthpop e CT-GAN

	Dataset originale	synthpop	synthpop	CT-GAN	CT-GAN
		Dataset sintetico	SMD	Dataset sintetico	SMD
Farmaci (%)					
Anticoagulanti	6.743 (15,7)	6.733 (15,7)	-0,001	8.004 (18,6)	0,078
Inibitori dell'aggregazione piastrinica	9.025 (21,0)	8.923 (20,8)	-0,006	11.525 (26,8)	0,137
Agenti modificatori dei lipidi	12.550 (29,2)	12.584 (29,3)	0,002	7.487 (17,4)	-0,282
Antiaritmici	1.924 (4,5)	1.919 (4,5)	-0,001	1.821 (4,2)	-0,012
Farmaci antiulcera	16.192 (37,7)	16.078 (37,5)	-0,005	17.700 (41,2)	0,072
Farmaci per BPCO	6.356 (14,8)	6.486 (15,1)	0,008	6.735 (15,7)	0,025
Antibiotici	1.7513 (40,8)	17.802 (41,5)	0,014	17.591 (41,0)	0,004
Farmaci anti-HIV	300 (0,7)	314 (0,7)	0,004	866 (2,0)	0,114
Farmaci anti Parkinson	754 (1,8)	734 (1,7)	-0,004	595 (1,4)	-0,030
Farmaci antiepilettici	2.936 (6,8)	2.969 (6,9)	0,003	6.131 (14,3)	0,244
Antipsicotici	1.737 (4,0)	1.836 (4,3)	0,012	3.711 (8,6)	0,189
Antidepressivi	5.339 (12,4)	5.393 (12,6)	0,004	13.138 (30,6)	0,453
FANS	2.680 (6,2)	2.784 (6,5)	0,010	4.436 (10,3)	0,149
Corticosteroidi per uso sistemico	2.358 (5,5)	2.437 (5,7)	0,008	5.431 (12,7)	0,251
Clorochina/idrossiclorochina	222 (0,5)	219 (0,5)	-0,001	862 (2,0)	0,134
Immunosoppressori	695 (1,6)	766 (1,8)	0,013	1.672 (3,9)	0,139
Comorbidità (%)					
Cardiopatia ischemica	4.436 (10,3)	4.162 (9,7)	-0,021	9.761 (22,7)	0,339
Fibrillazione atriale	2.899 (6,8)	2.657 (6,2)	-0,023	3.556 (8,3)	0,058
Insufficienza cardiaca	2.684 (6,3)	2.443 (5,7)	-0,024	2.171 (5,1)	-0,052
Ipertensione	5.610 (13,1)	5.506 (12,8)	-0,007	4.750 (11,1)	-0,062
Malattie cerebrovascolari	3.441 (8,0)	3.187 (7,4)	-0,022	6.669 (15,5)	0,235
Diabete mellito	7.710 (18,0)	7.910 (18,4)	0,012	8.949 (20,8)	0,073
Epatopatia	701 (1,6)	804 (1,9)	0,018	664 (1,5)	-0,007
Demenza	1.014 (2,4)	1.006 (2,3)	-0,001	2.139 (5,0)	0,140
Polmonite/influenza	2.737 (6,4)	2.671 (6,2)	-0,006	1.683 (3,9)	-0,111
Insufficienza renale cronica	1.046 (2,4)	1.057 (2,5)	0,002	1.549 (3,6)	0,068
BPCO	1.521 (3,5)	1.447 (3,4)	-0,009	1.330 (3,1)	-0,025
Tumori	6.446 (15,0)	6.642 (15,5)	0,013	3.530 (8,2)	-0,213
Malattie reumatiche	375 (0,9)	403 (0,9)	0,007	2.234 (5,2)	0,254

GAN: *Generative Adversarial Network*; SMD: *Standardized Mean Difference*; N: Numero; IQR: *Interquartile Range*; BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei.

Figura 1
Confronto delle distribuzioni delle variabili tra dataset reale e dataset sintetici generati con synthpop e CT-GAN

a) numeriche; b) categoriche; c) binarie.
VE: Veneto; RE: Reggio Emilia; LO: Lombardia; M: Maschi; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei; BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva; CT-GAN: *Conditional Tabular-Generative Adversarial Networks.*

Figura 2
***Standardized Mean Differences* tra dati originali e sintetici generati con CT-GAN e synthpop**

VE: Veneto; RE: Reggio Emilia; LO: Lombardia; M: Maschi; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei; BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva; SMD: *Standardized Mean Difference*; CT-GAN: *Conditional Tabular-Generative Adversarial Networks.*

Utilità specifica: similarità dei risultati delle analisi statistiche tra dati reali e sintetici

La valutazione dell'utilità specifica permette di rispondere alla seguente domanda: se conducessimo sui dati sintetici la stessa analisi statistica effettuata sui dati reali, otterremmo risultati simili?

A questo scopo, è stata valutata la coerenza delle misure di associazione tra dati reali e sintetici confrontando i risultati dell'analisi di sopravvivenza ottenuti per il dataset originale e per i due dataset sintetici.

Sono state confrontate le curve di Kaplan-Meier (K-M) ottenute dai dati reali con quelle ottenute dai dati sintetici. È stata inoltre valutata la similarità dei risultati dei modelli di regressione di Cox, attraverso la sovrapposizione degli intervalli di confidenza al 95% (IC95%) degli *Hazard Ratio* (HR) ottenuti sui dati reali e sintetici.

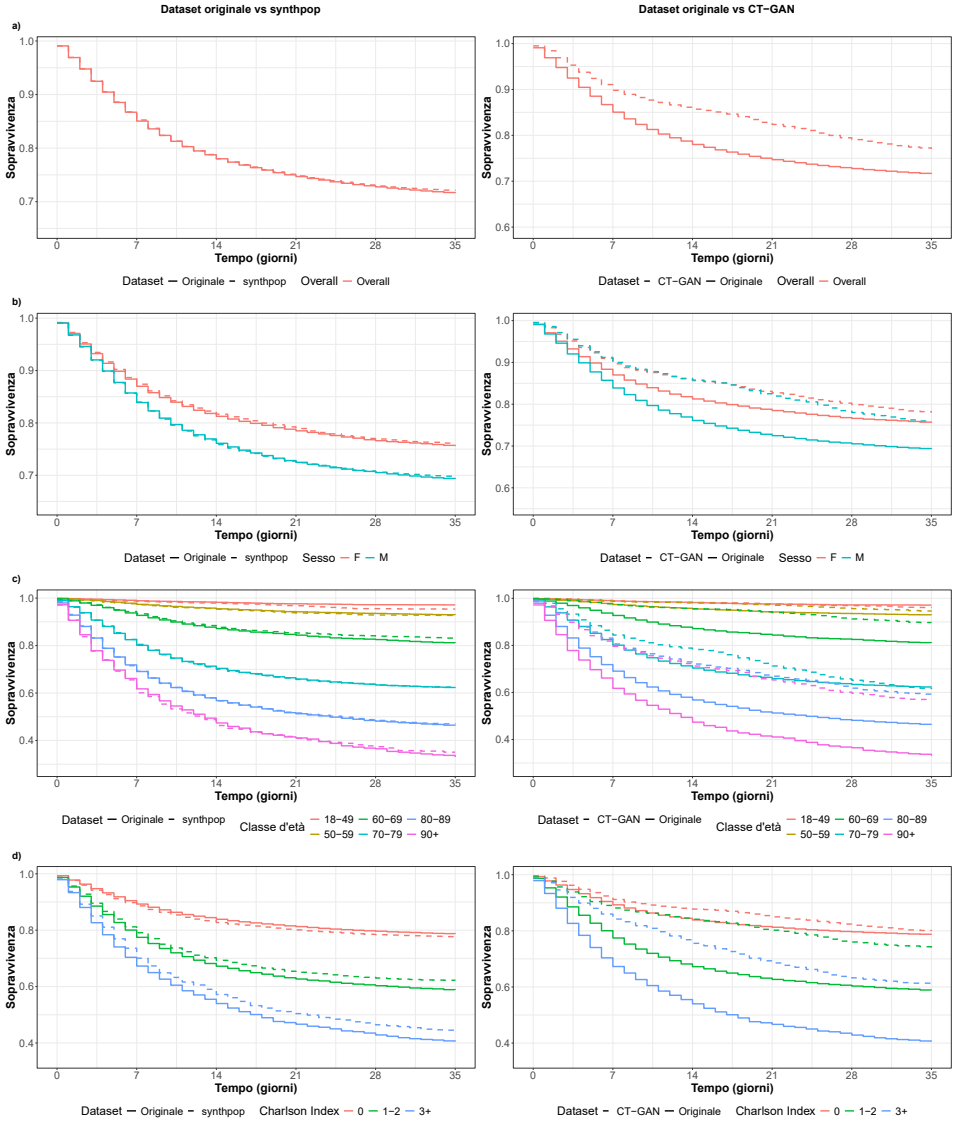
Il grado di sovrapposizione complessivo degli IC95% è stato valutato misurando la percentuale mediana e il range interquartile di sovrapposizione tra gli IC95%.

Le curve di sopravvivenza (Figura 3), sia per la popolazione overall che stratificata per sesso, classe d'età e *Charlson Index*, hanno mostrato che, per il dataset sintetico generato con synthpop, la maggior parte delle curve è risultata sovrapponibile a quelle ottenute sul dataset originale, contrariamente a quanto osservato nel dataset sintetico generato con CT-GAN.

La Figura 4a mostra che, nel caso di synthpop, le stime ottenute dai dati sintetici risultano generalmente vicine a quelle ottenute dai dati reali e i relativi intervalli di confidenza sono ampiamente sovrapposti. La percentuale mediana di sovrapposizione degli intervalli di confidenza è risultata pari al 75% (IQR 66%–95%). Al contrario, per CT-GAN (Figura 4b) le differenze nei risultati rispetto ai dati reali sono molto più marcate: la sovrapposizione mediana degli intervalli di confidenza è risultata pari a 0% (IQR 0%–6%).

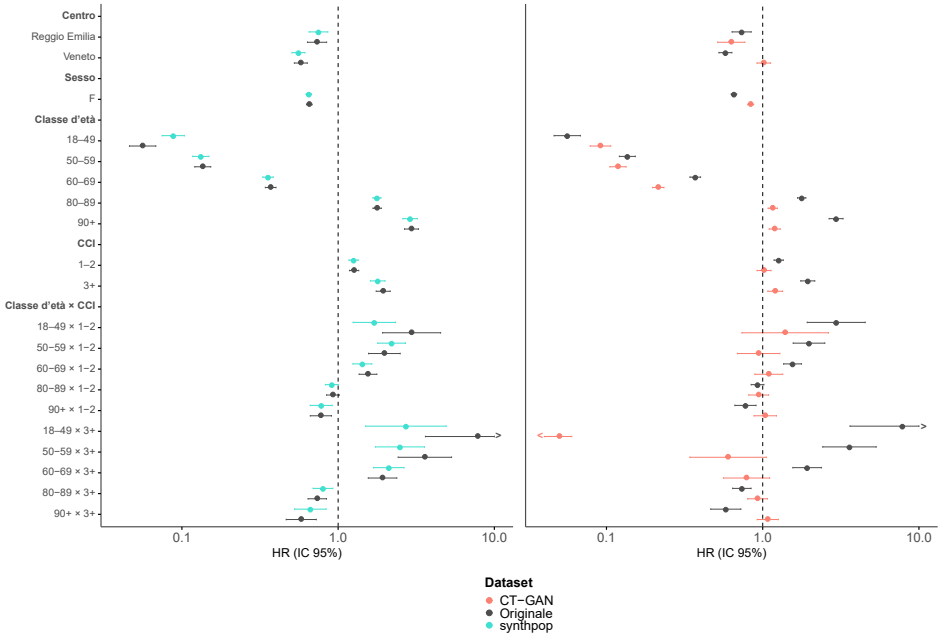
Questi risultati suggeriscono che, nel dataset analizzato, la maggiore similarità tra dati reali e sintetici osservata per synthpop nella valutazione dell'utilità generale si traduce anche in una maggiore capacità di preservare i risultati delle analisi statistiche rispetto a CT-GAN.

Figura 3
Confronto delle curve di Kaplan-Meier tra dati originali e dati sintetici generati con CT-GAN e synthpop



a) overall; b) sesso; c) classe d'età; d) *Charlson Index*
F: Femmine; M: Maschi; CT-GAN: *Conditional Tabular-Generative Adversarial Networks*

Figura 4
Forest plot del modello di regressione multipla a rischi proporzionali di Cox con interazione



a) dataset originale vs synthpop; b) dataset originale vs CT-GAN.
CT-GAN: *Conditional Tabular-Generative Adversarial Networks*; F: Femmine; CCI: *Charlson Comorbidity Index*; HR: *Hazard Ratio*; IC%: Intervallo di confidenza.

Privacy: rischio di re-identificazione di un individuo o di informazioni sensibili

La terza valutazione ha riguardato la capacità dei dati sintetici di preservare la privacy. A tale scopo, è stato considerato il rischio che le informazioni contenute nei dati sintetici potessero essere utilizzate per riconoscere una persona reale o dedurre informazioni sensibili che la riguardano. Sono stati quindi valutati due tipi di rischio: *identity disclosure*, cioè il rischio di identificare uno specifico individuo, e *attribute disclosure*, cioè il rischio di dedurre correttamente un'informazione sensibile, note alcune caratteristiche dell'individuo.

La valutazione è stata effettuata ipotizzando uno scenario realistico in cui un potenziale intruso fosse a conoscenza di alcune informazioni di pubblico dominio o facilmente reperibili, chiamate *quasi-identifier*, e avesse accesso all'intero dataset sintetico. Le variabili *quasi-identifier* non contengono informazioni sensibili ma una combinazione univoca di queste varabili potrebbe permettere di identificare un individuo nel dataset. Questo rischio è noto come *identity disclosure*. Nel nostro studio

sono state identificate come *quasi-identifier* l'età, il sesso, il centro di provenienza e il ricovero in terapia intensiva. C'è poi un secondo tipo di variabili chiamate variabili target. Queste contengono informazioni sensibili, come la presenza di una comorbidità o l'assunzione di uno specifico farmaco. Anche senza identificare un individuo specifico nel dataset, si può inferire una caratteristica sensibile quando un particolare valore della variabile target è associato a una combinazione unica delle variabili *quasi-identifier*. Questo rischio è noto come *attribute disclosure*. Nel nostro studio abbiamo identificato 29 variabili target.

Al fine di quantificare questo rischio sia sul dataset reale che su quello sintetico, tra le tante misure disponibili in letteratura [26, 27], si è scelto di utilizzare in questo studio quelle raccomandate da Raab et al. [28].

In particolare, per la valutazione dell'*identity disclosure*, rispettivamente nel dataset originale e in quello sintetico, sono stati utilizzati gli indicatori:

- UiO (*Unique in Original*), che misura quanti soggetti nel dataset originale presentano una combinazione unica dei *quasi-identifier*, e quindi sono potenzialmente identificabili nel dataset originale sulla base di queste informazioni;
- RepU (*Replicated Uniques*), che misura quante combinazioni uniche dei *quasi-identifier* presenti nel dataset originale sono replicate come uniche anche nel sintetico, e potrebbero quindi consentire il riconoscimento di una persona reale a partire dal dataset sintetico.

Quindi, valori di RepU minori di UiO indicano che la quota di soggetti potenzialmente riconoscibili nei dati sintetici è inferiore rispetto a quella osservata nei dati originali, e quindi che i dati sintetici riducono il rischio di identificare un soggetto rispetto ai dati originali.

Per la valutazione dell'*attribute disclosure* rispettivamente nel dataset originale e in quello sintetico, sono stati utilizzati gli indicatori:

- Dorig (*Disclosive in Original*), che misura quante combinazioni di *quasi-identifier* sono associate ad un solo valore della variabile target (informazione sensibile), e quindi potenzialmente sufficienti per dedurla correttamente già nei dati originali;
- DiSCO (*Disclosive in Synthetic Correct Original*), che misura quanti soggetti, nel dataset sintetico, presentano una combinazione di *quasi-identifier* associata ad un solo valore della variabile target (informazione sensibile), e tale valore corrisponde a quello effettivamente osservato nei dati originali. In altre parole, valuta il rischio di dedurre correttamente un'informazione sensibile di una persona reale a partire dal dataset sintetico.

Quindi, valori della DiSCO più bassi di Dorig indicano un minore rischio di divulgazione di informazioni sensibili nei dati sintetici rispetto ai dati originali.

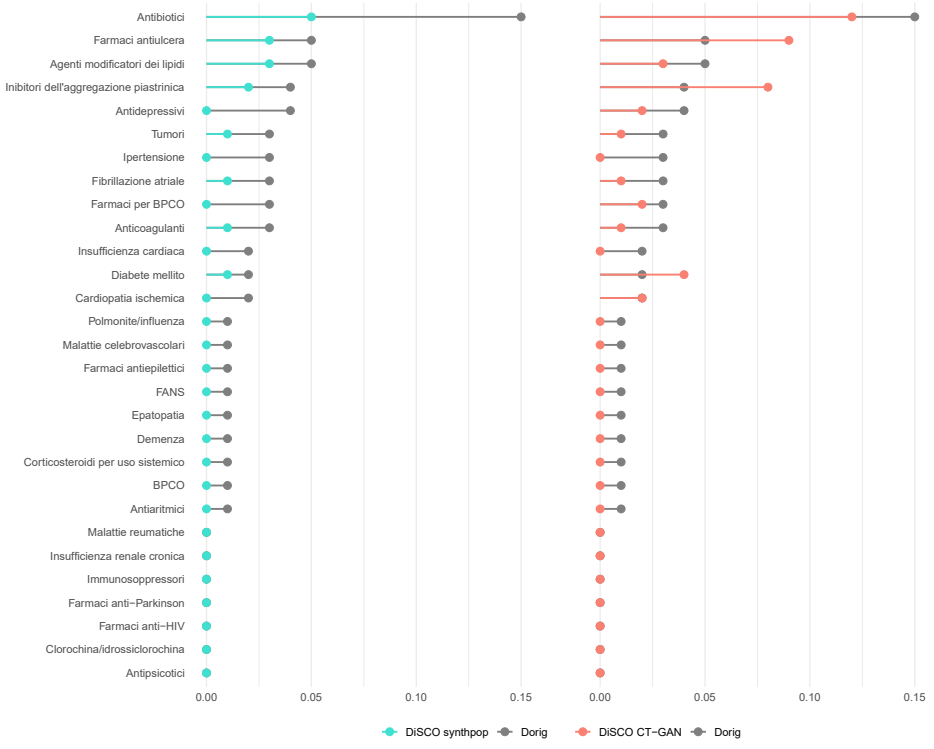
Per quanto riguarda la valutazione del rischio di *identity disclosure*, nel dataset originale, 99 persone su 42.926 (UiO=0,23%) presentavano una combinazione unica dei *quasi-identifier* (classe d'età, centro, sesso, ricovero in terapia intensiva). Questo risultato indica che nel dataset originale, costruito attraverso procedure di trasformazione e anonimizzazione dei dati, il possibile rischio di re-identificazione di soggetti specifici era già di per sé molto basso. Nei dataset sintetici, la percentuale di soggetti con combinazioni uniche dei *quasi-identifier* che rimangono uniche anche nei dati sintetici (RepU) è scesa a 0,06% (pari a 26 individui) con synthpop, e 0,05% (pari a 21 individui) con CT-GAN. La generazione di dati sintetici ha quindi ridotto il numero di soggetti potenzialmente riconoscibili rispetto ai dati originali, in maniera sostanzialmente equivalente con entrambi i metodi.

Per valutare il rischio di *attribute disclosure*, è stato verificato se la conoscenza dei *quasi-identifier* potesse consentire di dedurre una caratteristica sensibile, come l'uso di un farmaco o la presenza di una comorbidità, anche senza identificare un soggetto specifico.

La Figura 5 mostra il rischio di dedurre correttamente informazioni sensibili (diverse condizioni cliniche e uso di farmaci) a partire dalla conoscenza di alcune caratteristiche (*quasi-identifier*) nei dati originali (Dorig) e nei dati sintetici (DiSCO). Come si può osservare, per i due dataset sintetici generati con entrambi i metodi, tale rischio si è ridotto per quasi tutte le variabili target rispetto a quello osservato nei dati originali, in maniera sostanzialmente equivalente per entrambi i dataset sintetici. Infatti, per 22 variabili su 29 variabili target (76%), i valori di DiSCO sui dataset sintetici generati con i due metodi erano confrontabili.

Il valore di DiSCO più elevato è stato osservato nel dataset generato da CT-GAN relativamente all'uso di antibiotici (DiSCO=0,12%). Ciò significa che, nello scenario considerato, meno di 1 soggetto su 800 presentava una combinazione di *quasi-identifier* che avrebbe consentito di dedurre correttamente, a partire dai dati sintetici, il valore di una variabile sensibile osservato nei dati reali.

Figura 5
Misure di attribute disclosure (Dorig e DiSCO) per dataset originale e dataset sintetici generati con synthpop e CT-GAN



CT-GAN: Conditional Tabular-Generative Adversarial Network; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei; DiSCO: *Disclosive in Synthetic Correct Original*; Dorig: Disclosive in Original
N.B. L'analisi è stata effettuata escludendo la modalità "No", relativa all'assenza di utilizzo del farmaco o della comorbidità, poiché la sua divulgazione non costituirebbe un rischio per la privacy.

Risposta alla domanda

I dati sintetici possono rappresentare una potenziale opportunità per favorire l'uso e la condivisione dei dati real-world in farmacoepidemiologia, ma il loro impiego deve essere valutato caso per caso e la loro utilità dipende dalla capacità di raggiungere un adeguato equilibrio tra fedeltà ai dati reali e tutela della privacy. I risultati del nostro studio mostrano infatti che è possibile generare dati sintetici che, nelle condizioni considerate, presentino un rischio molto basso di identificazione degli individui e delle loro informazioni sensibili e, allo stesso tempo, riproducano in buona misura le caratteristiche e le relazioni presenti nei dati originali. Tuttavia, i due metodi considerati hanno mostrato prestazioni differenti nelle diverse dimensioni valutate.

Il metodo CT-GAN ha mostrato una capacità di protezione della privacy comparabile a synthpop, ma una minore capacità di riprodurre le caratteristiche e le relazioni presenti nel dataset originale. Synthpop ha invece fornito, nelle condizioni dello studio, il miglior equilibrio complessivo tra utilità dei dati sintetici, tutela della privacy e tempo di elaborazione. Infatti, ha mostrato una maggiore capacità di riprodurre sia le distribuzioni delle singole variabili sia le relazioni tra esse e, soprattutto, di fornire risultati analitici comparabili a quelli ottenuti sui dati reali. È inoltre risultato più rapido e, basandosi su modelli statistici tradizionali, più facile da interpretare, documentare e riprodurre.

Dal punto di vista della privacy, entrambi i metodi hanno prodotto dataset con un rischio di identificazione degli individui e di divulgazione di informazioni sensibili inferiore rispetto al dataset originale. Tuttavia, un risultato particolarmente importante è che il dataset di partenza presentava già un livello di rischio contenuto, grazie ai processi di anonimizzazione e trasformazione applicati nella sua costruzione nell'ambito del sistema di analisi distribuite TheShinISS. Pertanto, prima di procedere alla generazione di dati sintetici, dovrebbe essere valutato il livello di protezione già garantito dal dataset di partenza e il beneficio aggiuntivo ottenuto attraverso la generazione di dati sintetici.

Riferimenti bibliografici

[1] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). General Principles on Planning, Designing, Analysing, and Reporting of Non-interventional Studies That Utilise RealWorld Data for Safety Assessment of Medicines. 2025 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M14_Step4_Final_Guideline_2025_0905.pdf

[2] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Working Group XIII. Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making. CIOMS; 2024 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://cioms.ch/publications/product/real-world-data-and-real-world-evidence-in-regulatory-decision-making/

[3] Hernandez RK, Critchlow CW, Dreyer N, et al. Advancing Principled Pharmacoepidemiologic Research to Support Regulatory and Healthcare Decision Making: The Era of Real-World Evidence. Clin Pharmacol Ther. aprile 2025;117(4):927–37.

[4] Sentinel Initiative. 2025 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://www.sentinelinitiative.org/

[5] Canadian Network for Observational Drug Effects Studies (CNODES). CNODES. 2025 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://www.cnodes.ca/

[6] European Medicines Agency (EMA). Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU). DARWIN EU. 2021 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/data-regulation-big-data-other-sources/real-world-evidence/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu

[7] Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, et al. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding. Clin Pharmacol Ther. 2022;111(1):321-331. doi:10.1002/cpt.2476

[8] Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. BIFAP. [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://www.bifap.org/learn-more?lang=en

[9] Massari M, Spila Alegiani S, Da Cas R, Menniti Ippolito F. TheShinISS: un applicativo open-source per la conduzione di analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia di tipo multi-database. Boll Epidemiol Naz 2020; 1(2):39-45. DOI: https://doi.org/10.53225/BEN_006.

[10] Spila Alegiani S, Massari M, Trifirò G, Da Cas R, Menniti Ippolito F. ITA-COVID19: rete multiregionale per la conduzione di studi osservazionali sull'associazione tra esposizione a farmaci e/o vaccini e COVID-19. Epidemiol Prev. 2020;44(5–6):426–7.

[11] Trifirò G, Isgrò V, Ingrasciotta Y, et al. Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project. BioDrugs. novembre 2021;35(6):749–64.

[12] Belleudi V, Rosa AC, Finocchietti M, et al. An Italian multicentre distributed data research network to study the use, effectiveness, and safety of immunosuppressive drugs in transplant patients: Framework and perspectives of the CESIT project. Front Pharmacol. 15 settembre 2022;13:959267.

[13] Spila Alegiani S, Morciano C, Menniti-Ippolito F, et al. Postmarketing observational study on the safety of 2021/2022 and 2022/2023 influenza vaccination campaigns in Italy: TheShinISS-Vax|Flu study protocol. BMJ Open. 1 agosto 2023;13(8):e069858.

[14] Scheibner J, Ienca M, Kechagia S, et al. Data protection and ethics requirements for multisite research with health data: a comparative examination of legislative governance frameworks and the role of data protection technologies†. Journal of Law and the Biosciences. 25 luglio 2020;7(1):lsaa010.

[15] Barone-Adesi F, Bisceglia L, Venturini F, Maglio G. Protezione dati personali e uso dei dati epidemiologici: novità legislative e questioni aperte - Quotidiano Sanità. quotidianosanita.it. [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=122786

[16] Garante per la protezione dei dati personali. Codice Privacy e Normativa italiana. Codice Privacy e Normativa italiana. [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://www.garanteprivacy.it/codice

[17] DDL 132/2025 Disposizioni e deleghe al Governo in materia di intelligenza artificiale. Gazzetta Ufficiale, G.U. n. 223 del 25 settembre 2025; rettifica in G.U. n. 242 del 17 ottobre 2025 set 23, 2025. [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2025/09/25/25G00143/sg

[18] Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence and amending Regulations (EC) No 300/2008, (EU) No 167/2013, (EU) No 168/2013, (EU) 2018/858, (EU) 2018/1139 and (EU) 2019/2144 and Directives 2014/90/EU, (EU) 2016/797 and (EU) 2020/1828 (Artificial Intelligence Act) (Text with EEA relevance). giu 13, 2024. [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1689/oj

[19] FDA. FDA Glossary on Digital Health and Artificial Intelligence. Digital Health and Artificial Intelligence Glossary – Educational Resource. FDA; 2025 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://www.fda.gov/science-research/artificial-intelligence-and-medical-products/fda-digital-health-and-artificial-intelligence-glossary-educational-resource

[20] Wang, E.H., Myles, P., Foraker, R. et al. Crossing borders securely: synthetic data and federated networks for privacy-preserving access to real-world data and emerging use cases. npj Digit. Med. 8, 758 (2025). Disponibile su: https://doi.org/10.1038/s41746-025-02126-8

[21] Mayer F, Fazio ML, Cutillo M, Stendardo G, Spila Alegiani S, Trifirò G, Massari M. Confronto tra metodi di generazione di dati sintetici in ambito farmacoepidemiologico: conciliare la riproducibilità delle stime con la tutela della privacy. Epidemiol Prev 2026; 50 (3): 279-289. Disponibile su: https://doi.org/10.19191/EP26.3.A992.059

[22] Nowok B, Raab GM, Dibben C, Snoke J, Lissa C van, Pater L. synthpop: Generating Synthetic Versions of Sensitive Microdata for Statistical Disclosure Control. 2025 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://cran.r-project.org/web/packages/synthpop/index.html

[23] Xu L, Skoularidou M, Cuesta-Infante A, Veeramachaneni K. Modeling Tabular data using Conditional GAN. In: Advances in Neural Information Processing Systems. Curran Associates, Inc.; 2019 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: https://proceedings.neurips.cc/paper/2019/hash/254ed7d2de3b23ab10936522dd547b78-Abstract.html

[24] Ferroni E, Giorgi Rossi P, Spila Alegiani S, et al. Survival of Hospitalized COVID-19 Patients in Northern Italy: A Population-Based Cohort Study by the ITA-COVID-19 Network. Clin Epidemiol. 8 dicembre 2020;12:1337–46.

[25] Raab GM, Nowok B, Dibben C. Assessing, visualizing and improving the utility of synthetic data. arXiv; 2021 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: http://arxiv.org/abs/2109.12717

[26] Raab GM. Privacy risk from synthetic data: practical proposals. arXiv; 2025 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: http://arxiv.org/abs/2409.04257

[27] Pilgram L, Dankar FK, Drechsler J, et al. A consensus privacy metrics framework for synthetic data. Patterns. ottobre 2025;6(10):101320.

[28] Raab GM, Nowok B, Dibben C. Practical privacy metrics for synthetic data. arXiv; 2025 [ultimo accesso 17/09/2026]. Disponibile su: http://arxiv.org/abs/2406.16826

[29] Miletic M, Sariyar M. Utility-based Analysis of Statistical Approaches and Deep Learning Models for Synthetic Data Generation With Focus on Correlation Structures: Algorithm Development and Validation. JMIR AI. 20 marzo 2025;4(1):e65729.

[30] Guillaudeux M, Rousseau O, Petot J, et al. Patient-centric synthetic data generation, no reason to risk re-identification in biomedical data analysis. npj Digit Med. 10 marzo 2023;6(1):37.

www.ars.toscana.it